

ZUR SYMPTOMATOLOGIE UND SOZIOLOGIE
DER HÄMOPHILIEN

Traude Lösch er

1967

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. SCHWIEGK

ZUR SYMPTOMATOLOGIE UND SOZIOLOGIE
DER HÄMOPHILIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Traude Löscher
aus Gröbenzell

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. R. MARX
Korreferent: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 12. 1967



MEINEN ELTERN

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. EINLEITUNG: Untersuchungsmethoden und anamnestische Erhebungen	7
II. GESCHICHTE DER HÄMOPHILIE	10
III. SYMPTOMATOLOGIE	11
A. Physiologie der Blutgerinnung	11
B. Diagnose der Hämophilie	
1. Hämatostaseologische Untersuchungen	13
2. Differentialdiagnose zu anderen hämorrhagischen Diathesen	14
3. Differentialdiagnose zu nicht hämorrhagischen Erkrankungen	14
4. Hämophilie A - Hämophilie B	15
5. Hemmkörperhämophilie	16
C. Genetik der Hämophilie	17
D. Schweregrade der Hämophilie	20
1. Einteilung der Schweregrade	20
2. Schweregrad in einer Familie	20
E. Erstmanifestation	
1. In welchem Alter ist die Erstmanifestation möglich	21
2. Erstmanifestationsalter unserer Patienten	21
F. Hauptblutungslokalisationen	
1. Blutungsursachen	24
2. Blutungslokalisationen bei Hämophilie A und B	24
3. Gegenüberstellung der Blutungslokalisationen in den einzelnen Altersklassen	25
a. Spiel- und Schulalter	25
b. Pubertätsalter = Alter der Berufsausbildung	28
c. Erwachsenenalter	28
4. "Blutergelenke"	30

	Seite
G. Umweltsbedingte Einflüsse auf die Blutungsneigung	32
H. Therapie der Hämophilie	33
I. Operation bei Hämophilen	36
K. Hämophilie bei Frauen	
1. Konduktorinnen	38
2. Homozygote Bluterinnen	40
IV. EINIGE HÄMOPHILIE- FÄLLE	42
V. SOZIOLOGIE	
A. Probleme in den einzelnen Altersstufen	
1. Vorschulalter	47
2. Schulalter	47
3. Lehrzeit - Berufswahl	48
4. Erwachsenenalter	49
B. Hämophilie und Sport	51
C. Finanzielle Belastungen	52
D. Möglichkeiten der Hilfe für die Patienten	
1. Errichtung besonderer Heime	53
2. Ausweis der Blutungsdiathese	54
E. Probleme aus der Erbllichkeit der Erkrankung	55
F. Prognose	56
VI. DISKUSSION	57
VII. ZUSAMMENFASSUNG	60
VIII. LITERATUR	62

I. EINLEITUNG

Die hämorrhagischen Diathesen - Störungen im Blutgerinnungssystem - gewinnen immer mehr an Bedeutung, nicht zuletzt durch die Verfeinerung der Laboratoriumsmethoden, die eine exakte Diagnose und dadurch eine gezielte Therapie ermöglichen. Eine der häufigsten und wichtigsten Störungen im Ablauf der Blutgerinnung ist die Hämophilie.

Von 1956 - 1966 konnte bei 366 Patienten, die im Hämatostaseologischen Labor der I. Medizinischen Universitätsklinik - Leiter Professor Dr. R. Marx - untersucht wurden, die Diagnose der Hämophilie oder Anlage-trägerin gestellt werden. Im einzelnen entfielen auf die

Hämophilie A	273 Patienten, davon 52 Frauen
Hämophilie B	93 Patienten, davon 39 Frauen.

Zur Aufklärung der Gerinnungsstörung wurden folgende Untersuchungsmethoden angewandt:

1. Nativvenenblutgerinnungszeit in vitro nach dem Prinzip von R. H. LEE und P. D. WHITE (100) in der Modifikation nach R. MARX. Aus einer 5 ccm Spritze werden zweimal je 2 ccm in saubere, noch nicht benutzte Reagenzgläser gefüllt. Diese werden in ein Wasserbad von 37° C geneigt.
2. Subaquale Blutungszeit nach R. MARX und M. RESSEL (112).
3. Thrombozytenzählung nach Feissly-Lüdin in der Modifikation nach S. DERLATH (31).
4. Prothrombinzeit nach Quick in der Modifikation von R. MARX und H. BAYERLE (109).
5. Serum-Prothrombinbestimmung nach J. P. SOULIER (134).
6. Faktor VIII-Aktivität sowie Serumthrombokinasefaktoren-Gesamtaktivität (Faktor IX, X, XI, XII-Komplex) im Test nach R. BIGGS und A. S. DOUGLAS (18).
7. Vergleichende quantitative Bestimmung von Faktor VIII und IX im Serum im Test nach M. GEIGER, F. DUCKERT und F. KOLLER (49).
8. Thrombelastographie nach H. HARTERT (63).

Allen Patienten, bei denen die Diagnose der Hämophilie durch diese

Untersuchungen gesichert war, wurde ein Fragebogen zugeschickt; dadurch sollte ein Überblick über die Nöte der Bluter und ihrer Familien gewonnen werden. Die Erhebungen wurden nach folgendem Schema durchgeführt:

1. Name, Vorname, Geburtsdatum, Geburtsort, Anschrift, Hausarzt, Klinik
2. Familienanamnese:
Kinder, Geschwister, andere Bluter in der Familie, Familienangehörige, die verblutet sind,
Fehlbildungen (Herz, Gliedmaßen, Rachen) in der Familie
Farbblindheit in der Familie
3. Eigene Anamnese:
Erstmanifestation: Alter und Lokalisation der ersten Blutung
bisherige Blutungserscheinungen:
Nase
Zahn: beim "Zahnen" als Kleinkind, nach Zahn-
extraktionen
Verletzung: Schnitt-, Stich-, Hieb-, Schürf-, Bißwunde
Niere
Ohr
Auge
Gehirn
Magen - Darm
Gelenk: Bestehen schon Gelenkveränderungen ?
Hämatome
Nachblutungen nach Operationen
Blutungen nach Mandelentzündung, Windpocken,
Impfungen
besondere Blutungserscheinungen
Blutungsanlaß:
spontan - traumatisch, Blutungsintervalle
Einflüsse auf Blutungsneigung durch Witterung, Genuß-
mittel, Krankheiten, neurovegetative Reaktionen,
körperliche Belastung
Hat die Blutungsneigung im Laufe des Lebens nachgelassen ?
In welcher Form ?
Wie schützt sich der Patient vor Blutungen ? Vorsicht - Medikamente,
welche Medikamente mit Erfolg, welche ohne Erfolg versucht
Anzahl der Transfusionen mit Frischblut, Cohn-Fraktion und Anti-

hämophilem Globulin

Wie oft bettlägrig, Aufenthalt im Krankenhaus

Bei Frauen: Menstruation, postpartale Blutungen, genitale Blutungen

4. Soziale Anamnese:

Schulbildung - Fehlen in der Schule

Berufsausbildung - Beruf - berufliche Behinderung - Berufswechsel -

Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit

Sportausübung

Ausweis über Blutgruppe und Blutungsneigung

Unterstützungen oder Vergünstigungen

Von den 366 verschickten Fragebögen erhielten wir 103 ausgefüllt zurück, 4 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben, 36 unbekannt verzogen. Genauer konnten damit

91 Patienten mit Hämophilie A, davon 10 Frauen

12 Patienten mit Hämophilie B, davon 6 Frauen

erfaßt werden.

II. GESCHICHTE DER HÄMOPHILIE

Die Symptome der Hämophilie sind schon recht lange bekannt. Der Talmud Rabbi (Babylon, 5. Jh.) verbietet die Beschneidung der Enkel von Blutern (79). Daraus läßt sich auch erkennen, daß man damals schon eine Vorstellung von der Erbllichkeit der Erkrankung hatte. Als Krankheit sui generis ist sie schriftlich vom arabischen Arzt Alsahari im 11. Jh. erstmals erwähnt (92).

Aus dem Mittelalter sind noch einige Beschreibungen bekannt. Häufiger werden diese, als bekannt wurde, daß europäische Königshäuser von der Krankheit befallen sind. Im Jahre 1820 stellt NASSE die Erbgregel auf, die heute noch die Grundlage der Genetikforschung der Hämophilie ist. Den Namen "Hämophilie" prägte HOFF in seiner Dissertation 1828 (73). Dies dürfte eine Verkürzung von "Hämorrhha(gia)philie" sein, wie SCHÖNLEIN diese Erkrankung nannte. In der Nachschrift seiner Vorlesungen (130) wird bei der recht ausführlichen Beschreibung der Erkrankung von "Hämorrhaphilie" gesprochen. Den wohl umfassendsten Bericht dieser Zeit gibt GRANDIDIER (58/59).

MORAWITZ faßte im Jahre 1905 die damaligen Erkenntnisse in seinem Gerinnungsschema (117) zusammen. 1936 gelang es PATEK und STETSON (Zit. nach 94), den Faktor VIII zu isolieren. PAWLOWSKY machte 1947 (124) die entscheidende Entdeckung, daß eine Mischung von Blut verschiedener Bluter unter Umständen dieselbe normalisierende Wirkung haben kann, die sich bei der Mischung mit Blut von Gesunden zeigt. KOLLER und Mitarb. (87) stellten 1950 die gleiche Tatsache fest. 1952 konnten AGGELER und Mitarb. diesen Faktor näher charakterisieren. Sie nannten ihn "Plasma Thromboplastin Component (PTC)" (4), BIGGS und Mitarb. (19) benannten ihn nach ihrem ersten Patienten "Christmasfactor". Seit dieser Zeit weiß man, daß die Hämophilie durch den Mangel oder eine Minderaktivität ("Dysplasie" ?) an zwei verschiedenen Plasmafaktoren bedingt sein kann.

III. SYMPTOMATOLOGIE

A. PHYSIOLOGIE DER BLUTGERINNUNG

Im Jahre 1905 legte MORAWITZ (117) mit seinem Gerinnungsschema (Abb. 1) den Grundstein für die weitere Forschung auf diesem Gebiet.

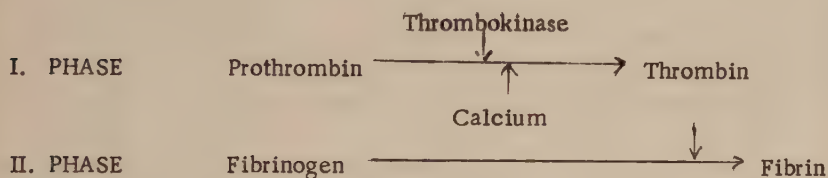


Abb. 1: Klassisches Gerinnungsschema nach MORAWITZ

Den heutigen Stand der Gerinnungsforschung zeigt das Schema Abb. 2. Daraus kann man sehen, wie groß die Störungsmöglichkeiten dieses komplizierten Systems sind.

Die verschiedenen Namen der einzelnen für die Blutgerinnung notwendigen Faktoren verwirren oft etwas. Deshalb sei an dieser Stelle die Nomenklatur zusammengefaßt:

Faktor I	=	Fibrinogen
Faktor II	=	Prothrombin
Faktor III	=	Thromboplastin
Faktor IV	=	Calcium
Faktor V	=	Ac-Globulin = Proaccelerin
Faktor VI	=	Accelerin
Faktor VII	=	Proconvertin
Faktor VIII	=	Antihämophiles Globulin (127/136) = AHG
	=	Antihämophiler Faktor (6/149) = AHF
Faktor IX	=	Plasma Thromboplastin Component (6) = PTC
	=	Christmasfactor (19)
Faktor X	=	Stuart-Prower-Faktor
Faktor XI	=	Plasma Thromboplastin Antecedent = PTA
	=	Rosenthalfaktor
Faktor XII	=	Hageman-Faktor
Faktor XIII	=	Fibrinstabilisierender Faktor (FSF)

THROMBOCYTEN

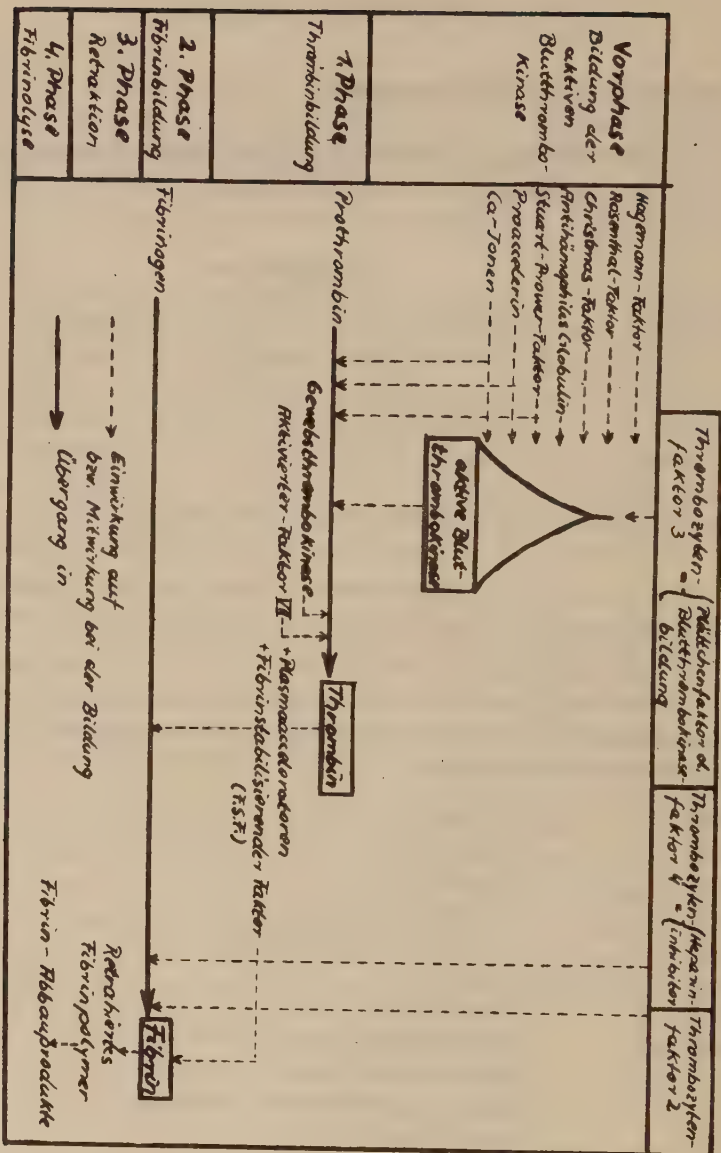


Abb. 2: Gerinnungsschema (nach 111)

B. DIAGNOSE DER HÄMOPHILIE

DEUTSCH (34) definiert die Hämophilie als eine "hereditäre Erkrankung mit rezessiv geschlechtsgebundenem Erbgang, deren Gerinnungsstörung durch eine Verlängerung der Gerinnungszeit und eine Verminderung der Aktivierung von Prothrombin, Proaccelerin, Proconvertin und Fibrinogen gekennzeichnet ist und deren Gerinnungsstörung durch Antihämophiles Globulin aufgehoben werden kann. Neben diesen typischen Blutern müssen jedoch auch Patienten, bei denen ein derartiger Erbgang nicht nachgewiesen werden kann, deren Gerinnungsstörung jedoch in allen Punkten mit der Hämophilie übereinstimmt, als sporadische Fälle in die Gruppe der Hämophilie eingeordnet werden".

1. Hämatostaseologische Untersuchungen

Aus dieser Definition ergeben sich die wichtigsten Ergebnisse der hämatostaseologischen Untersuchung, die uns erlauben, einen Patienten mit hämorrhagischer Diathese als "Bluter" zu bezeichnen. Sie sollen hier jedoch noch einmal schematisch zusammengefaßt werden, weil daraus die wichtigsten Differentialdiagnosen besser zu erkennen sind. Folgende Gerinnungsbefunde sind für die Hämophilie charakteristisch (94):

1. Mangel an Faktor VIII bei Hämophilie A
Mangel an Faktor IX bei Hämophilie B
2. Thrombozytenzahl: normal
3. Blutungszeit: normal
4. Gerinnungszeit: verlängert
5. Thromboplastinzeit: normal
6. Thromboplastinbildungstest: pathologisch
7. Thrombelastogramm: r + h. : verlängert
mE : normal
8. Heparintoleranztest: verlängert
9. Prothrombinverbrauchstest: pathologisch
10. Rekalzifizierungszeit: verlängert
11. Rumpel-Leede-Test: normal

2. Differentialdiagnose zu anderen hämorrhagischen Diathesen

Klinische Symptome geben nur einen geringen Anhalt in der Differentialdiagnose der hämorrhagischen Erkrankungen. So findet man bei der Hämophilie niemals Petechien, sondern stets flächenhafte Blutungen. Auch die Gelenkblutungen sind charakteristisch für die Hämophilie, man spricht direkt von "Blutergelenken". Wichtig für eine genaue Differentialdiagnose ist eine gute Gerinnungsanalyse (s. o.), nur dadurch können Fehldiagnosen vermieden werden.

Neben der Hämophilie müssen vor allem folgende Blutungsleiden beachtet werden (nach HEGGLIN (64)):

- I. Folge von Gerinnungsstörungen
 1. Prothrombinmangel (sehr selten)
 2. Parahämophilie - Faktor V-Mangel
 3. Fibrinogenmangel
 4. Faktor VII-Mangel
 5. Mangel an Stuart-Faktor
 6. Mangel an PTA
 7. Mangel an Hageman-Faktor
- II. Folge von Störungen der Thrombozyten
 1. Essentielle Thrombopenie (M. Werlhof)
 2. Symptomatische Thrombopenie
 3. Konstitutionelle Thrombopathien (M. Glanzmann, M. v. Willebrand-Jürgens)
- III. Folge von Gefäßstörungen
 1. bei primär vaskulären Erkrankungen
 2. umschriebene Gefäßwandläsionen (M. Osler, M. v. Hippel-Lindau, familiäre Purpura simplex)

3. Differentialdiagnose zu nicht hämorrhagischen Erkrankungen

Manchmal geben Blutungsarten der Hämophilie Anlaß zu Fehldiagnosen symptomatisch ähnlicher Erscheinungsformen anderer Erkrankungen. Hier sollen nur die wichtigsten aufgeführt werden.

1. Hämarthrosen: Osteomyelitis, Arthrosis deformans, Polyarthritidis rheumatica, Monarthritidis gonorrhoeica, Tuberkulöser Kapselfungus

- | | |
|-------------------|--|
| 2. Hämaturie: | Cystitis, Pyelitis, Pyelonephritis, akute diffuse Glomerulonephritis |
| 3. Hämatemesis: | Ulcus ventriculi, Ösophagusvarizen |
| 4. Melaena: | Ulcus ventriculi, Tumor im Magen-Darm-Trakt |
| 5. Muskelhämatom: | Abszeß, Hämangiom, Muskelrheumatismus |

Man darf jedoch nicht übersehen, daß die genannten Krankheiten auch einmal bei einem Bluter auftreten können.

4. Hämophilie A - Hämophilie B

Als PAWLOWSKY (124) 1947 die Entdeckung machte, daß eine Mischung von Blut verschiedener Bluter unter Umständen dieselbe Wirkung hat wie die Mischung mit Blut von Gesunden, erkannte man, daß die Hämophilie durch den Mangel an zwei verschiedenen Faktoren hervorgerufen werden kann. 1936 hatten PATEK und STETSON (Zit. nach 94) den Faktor VIII isoliert, 1952 gelang es BIGGS und Mitarb. (19/20) und AGGELER und Mitarb. (4) unabhängig voneinander den Faktor IX zu isolieren. Damit war die Existenz zwei verschiedener Hämophilieformen erwiesen.

Ob die Minderaktivität des Faktor VIII bei der Hämophilie A und des Faktor IX bei der Hämophilie B durch eine geringere Synthese oder durch einen Hemmstoff gegen diese Plasmaproteine, wie dies von TOCANTINS (138/139) angenommen wird, bewirkt wird, ist noch nicht endgültig geklärt. Diskutiert wird auch noch die Frage, ob bei der Hämophilie B nur ein Mangel an Faktor IX oder ob ein Mangel an einem Faktor IX-Komplex (Faktor IX + PPA = Plasma prephase accelerator) vorliegt, wie es von FRISCH und DUCKERT (Zit. nach 105) beschrieben wird.

In der Symptomatik lassen sich die Hämophilie A und B nicht unterscheiden (33/56).

Im allgemeinen wird ein Verhältnis von Hämophilie A : Hämophilie B = 86 : 14 angenommen (94/105). Unseren 273 Hämophilie A-Patienten stehen 93 Patienten mit Hämophilie B gegenüber = 25 %. In der Schweiz scheint die Hämophilie B noch wesentlich häufiger zu sein. KOLLER (83) fand bei 19 Hämophiliepatienten 9 mit einem Mangel an PTC.

Grundsätzlich kommen in einer Familie nur Patienten mit der gleichen Form der Hämophilie vor (33).

In der Weltliteratur sind einige wenige Fälle beschrieben, die auf einem

gleichzeitigen Mangel an AHG und PTC beruhen (56, 70, 120, 133, 140). So beschreibt HILL (70) zwei Brüder mit typischer Symptomatik schwerer Hämophilie. Die Familienanamnese ist stumm. Bei der Untersuchung fand sich eine deutliche Verminderung von Faktor VIII und IX, jedoch waren beide Faktoren weniger vermindert als bei anderen Vergleichsfällen. SJØLIN (133) fand in einer Familie zwei Patienten mit einem kombinierten Mangel an AHG und PTC, ein Patient hatte nur einen Mangel an AHG. Das klinische Erscheinungsbild der Patienten mit kombiniertem Mangel war deutlich schwerer.

5. Hemmkörperhämophilie

Einen Sonderfall unter den Hämophilieformen stellt die Hemmkörperhämophilie dar, im Blut der Patienten kann ein Immunhemmkörper nachgewiesen werden. DEUTSCH (34) unterscheidet verschiedene Formen:

- I. Idiopathische Form: ohne nachweisbar auslösende Ursache, meist im Verlauf allergischer Erkrankungen sowie bei Patienten mit schwerer Störung des Eiweißstoffwechsels.
- II. Mit nachweisbarer Ursache
 1. nach Bluttransfusion oder Injektion von Plasmafraktion
 - a. ohne primäre hämorrhagische Diathese
 - b. bei bestehender hämorrhagischer Diathese: Hämophilie A und B, Thrombopenie
 2. nach Graviditäten: infolge diacentarer Sensibilisierung durch das Kind
 3. durch diacentare Übertragung des Hemmstoffes von der Mutter auf das Kind.

Hier soll nur auf die Entstehung eines Hemmkörpers bei bereits bestehender Hämophilie eingegangen werden. Daß sich bei manchen Hämophilie-Patienten nach Bluttransfusionen oder Gaben von Substitutionsfaktoren Immunhemmkörper bilden können, ist von mehreren Autoren berichtet (32, 60, 72, 105, 147). Die Ausbildung solcher Hemmkörper stellt für den Patienten eine schwere Komplikation dar. Die Blutungen sind häufiger und schwerer, da der Hemmkörper den schon bestehenden Mangel an AHG oder PTC noch verstärkt. Die Therapie ist sehr schwierig, da das wichtigste Therapeutikum - die Transfusion von Frischblut oder -plasma - unwirksam ist. Der Hemmstofftiter kann wieder abnehmen, wenn lange Zeit keine Noxe gegeben worden ist (33).

C. GENETIK DER HÄMOPHILIE

1920 stellte NASSE seine Erbregel der Hämophilie auf: zwischen zwei kranken Männern muß mindestens eine gesunde Frau sein. Bluter können nur erbgesunde Söhne haben. Die Hämophilie ist also eine an das x-Chromosom gebundene rezessiv vererbte Erkrankung. Das Vererbungsschema zeigt Abb. 3.

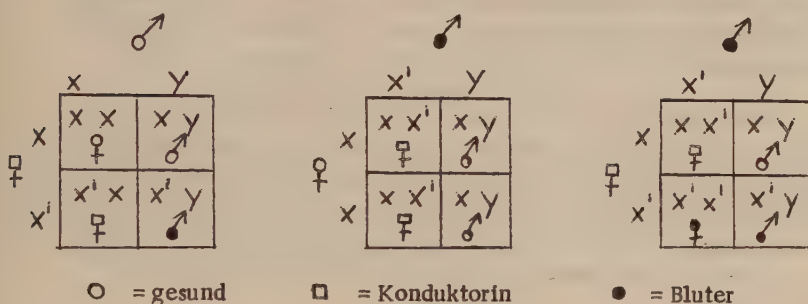


Abb. 3: Vererbungsschema nach SPAET (Zit. nach 55)

Nicht geklärt ist damit die Frage, warum der Schweregrad der Hämophilie bei den Patienten so verschieden ist. BRINKHOUS (25) schloß auf Grund quantitativer Bestimmungen der AHG-Aktivität, daß es offenbar verschiedene Hämophilie-Gene gebe, die verschiedene Grade von AHG-Mangel bedingen und die wohl im Verhältnis der Allelie zueinander stehen.

FISCHER (42) fand auch bei Gesunden eine beträchtliche Streuung der AHG-Aktivität, die Werte von Männer und Frauen stimmten jedoch überein. Würde die Theorie von Brinkhous stimmen, müßten die Werte bei Frauen aber zweimal größer sein (2 x-Chromosomen). Die Quantität der Faktoren muß also außerhalb des Gens bedingt sein, man findet jedoch auch bei ihnen häufig einen Mangel an AHG bzw. PTC (s. S.38 f.), meist in leichten Bluterfamilien. Das Hämophilie-Gen wirkt sich also auch bei Vorhandensein eines gesunden Gens aus, es ist demnach nicht vollkommen rezessiv, sonst dürften Heterozygote von homozygot Gesunden nicht unterscheidbar sein. FISCHER (42) gibt für diese Tatsache folgende Erklärung: Das Hämophilie-Gen führt zu einem pathologischen Genprodukt, das dem normalen antihämophilen Globulin noch so ähnlich ist, daß es an seiner Stelle in die Reaktion eintreten kann,

das aber nicht funktionell wirksam ist und daher blockiert (ähnlich dem Sichelzell-Hämoglobin). Damit erklärt er auch, daß Konduktorinnen aus leichten Bluterfamilien mehr von der Auswirkung des kranken Gens betroffen sind. Ein minderwertiges Genprodukt reichlich vorhanden, erfüllt beim Mann die Funktion noch einigermaßen, bei der Frau wirkt es eher blockierend. Eine stärkere Verminderung des pathologischen Genprodukts führt beim Mann zu schwerer Hämophilie, bei der Frau ist die Blockierung geringer, so daß das normale Gen besser zur Wirkung kommt.

Dazu paßt die Beobachtung von STEFANINI (136), daß Gerinnungsdefekte des hämophilen Blutes mit Plasma von Konduktorinnen schlechter beeinflusbar sind.

Neben Patienten mit Hämophilie, bei denen die Diagnose auch durch die Familienanamnese gesichert ist, gibt es Bluter, die klinisch dasselbe Erscheinungsbild haben, deren Familienanamnese jedoch stumm ist. Diese werden als "sporadische Bluter" bezeichnet. BIGGS (16) nimmt an, daß die sporadische Hämophilie durch Genmutation bei der Mutter entsteht, da manchmal trotz bisher leerer Familienanamnese Brüder an Hämophilie leiden.

VOGEL (143) gibt die Mutationsrate mit

$$s = m / (1 - f) \times 2,7 \times 10^{-5} \text{ an.}$$

s = Selektionsrate, m = Mutationsrate, f = durchschnittliche Fruchtbarkeit der Merkmalsträger,

$$x = \frac{\text{Zahl der in einer Bevölkerung geborenen Merkmalsträger}}{\text{Gesamtzahl der männlichen Personen ihrer Geburtsjahrgänge}}$$

FONIO (Zit. nach 143) errechnete für die Schweiz eine Mutationsrate von $2,2 \times 10^{-5}$, ANDREASSEN (Zit. nach 143) für Dänemark $3,16 \times 10^{-5}$. Diese Werte stimmen erstaunlich gut überein, so daß man sicher sein kann, daß die Mutationsrate in dieser Größenordnung liegt. Diese durch Genmutation entstandenen "sporadischen Bluter" bilden den Anfang einer neuen Hämophiliereihe, die jedoch von nun an in der Deszendenz als familiäre Hämophilie bezeichnet werden muß. Letztlich sind alle Hämophilie Reihen einmal zu irgendeinem Zeitpunkt durch Genmutation entstanden.

Neben der klassischen rezessiven Vererbung der Hämophilie sind in letzter Zeit zwei Veröffentlichungen erschienen, die auf einen dominanten Erbgang schließen lassen.

BOSCHKOFF (24) berichtet von einer Familie, die schon in langer

Deszendenz das typische Bild der Hämophilie A bietet, jetzt jedoch in drei aufeinanderfolgenden Generationen typische Bluterfälle zeigt (Abb. 4).

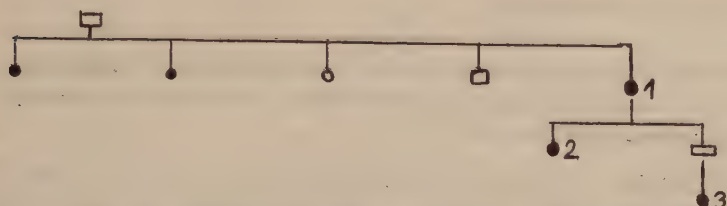


Abb. 4: Ausschnitt aus dem Stammbaum einer Hämophilie A - familie (nach BOSCHKOFF (24))

Ebenso berichten HENSON und Mitarb. (68) über eine Hämophilie A -Familie mit dominantem Erbgang. In beiden Fällen wurde ein M. v. Willebrand-Jürgens sicher ausgeschlossen. Es muß in beiden Fällen ein autosomaler Locus der Faktor VIII - Produktion postuliert werden.

D. SCHWEREGRADE DER HÄMOPHILIE

1. Einteilung der Schweregrade

Die Einteilung der Schweregrade der Hämophilie nach klinischen Gesichtspunkten ist sehr schwierig und problematisch, da die Objektivierung oft große Schwierigkeiten bereitet.

Die Beurteilung nach der Erstmanifestation ist von zu vielen subjektiven Ereignissen und Zufällen abhängig. Sicher werden schwere Formen sehr früh in Erscheinung treten, doch spielt daneben die Schwere des Traumas und die Beobachtungsgabe der Eltern eine entscheidende Rolle.

Eine Unterteilung nach der Häufigkeit der Blutungen ist nicht möglich, da diese von zu vielen äußeren Faktoren - Alter, Vorsicht - abhängt. Außerdem ist es den Patienten oft nicht möglich, die Häufigkeit zu objektivieren, da ihnen Vergleichsmöglichkeiten fehlen.

Die einzige Möglichkeit, den Schweregrad nach klinischen Gesichtspunkten zu ermitteln, sind die Gelenkblutungen und die damit verbundenen arthrotischen Veränderungen. Hierbei findet sich ein direktes Verhältnis von Häufigkeit der Blutungen und Schwere der Veränderungen zum Schweregrad der Erkrankung (74).

Die bestmögliche Einteilung gibt uns die Gerinnungsanalyse. Heute gilt allgemein das Schema von BRINKHOUS und GRAHAM (25) als Richtlinie, die den Grad der Verminderung des Faktors VIII zugrunde legen (entsprechendes gilt auch für den Faktor IX):

1. Hämophilia gravis	0 - 1 % Faktor VIII-Gehalt
2. Hämophilia intermedia	1 - 5 % Faktor VIII-Gehalt
3. Hämophilia mitis	5 -15 % Faktor VIII-Gehalt
4. Subhämophilia	15 -35 % Faktor VIII-Gehalt

2. Schweregrad in einer Familie

In einer Familie ist der Schweregrad der blutenden Mitglieder stets gleich (1, 33). Auch in unseren Fällen konnten wir eine weitgehende Übereinstimmung der Schwere in den Familien feststellen.

Bezüglich der Lokalisation und der Häufigkeit der Blutungen konnten wir jedoch keinen familiären Typ finden, dazu sind wohl die Blutungsarten

zu sehr von endogenen Faktoren abhängig.

E. ERSTMANIFESTATION

1. In welchem Alter ist die Erstmanifestation möglich

KOCH (80) untersuchte unmittelbar post partum Blut von der Mutter und Nabelvenenblut des Kindes, nach 12 - 24 Stunden p. p. Sinusblut des Kindes. Dabei kam er zu folgenden Ergebnissen: Das Blut der Mutter und das Nabelvenenblut hatten einen normalen AHG-Spiegel, nach 12 Stunden betrug der Titer nur noch 26 %, nach 24 Stunden 4 %. Das läßt folgende Schlußfolgerungen zu:

1. AHG passiert die Plazenta Mutter - Fet.
2. Dadurch erhält das Kind einen Schutz für den Geburtsakt. Das stimmt auch mit der Beobachtung von KÜNZER (96) überein, daß die meisten hämophilen Kinder das Geburtstrauma gut überstehen.
3. Beim Neugeborenen sinkt der AHG-Spiegel - wie beim Erwachsenen nach Transfusionen - innerhalb weniger Stunden.
4. Blutungsgefahr besteht damit schon am ersten Lebenstag.
5. Die Diagnose ist schon am ersten, spätestens jedoch am zweiten Lebenstag zu stellen.

2. Erstmanifestationsalter unserer Patienten

So früh wird die Diagnose kaum gestellt. 50 % der Hämophilen werden als solche schon im ersten Lebensjahr erkannt, bis zum 14. Lebensjahr ist die Diagnose bei 95 % aller Bluter gestellt (96), da bis dahin fast immer charakteristische Blutungen aufgetreten sind. Nur ganz vereinzelt wird die Diagnose bei leichten Hämophilen erst nach dem 20. Lebensjahr bekannt. Diese Zahlen konnten wir nicht ganz bestätigen (Abb. 5).

Der Anlaß zur Diagnosestellung liegt meist schon im Alter begründet. Bei Kindern überwiegt die unstillbare Blutung nach einer Verletzung oder die Gelenkblutung bei den ersten Gehversuchen, bei Erwachsenen ist es oft erst eine Operation, die zur Entdeckung der hämorrhagischen Diathese führt. Wichtig für die frühe Aufdeckung der Blutungsneigung ist eine gute Beobachtung der Eltern. Abb. 6 zeigt den Anlaß, der bei unseren Patienten zur Aufdeckung ihrer Erkrankung führte.

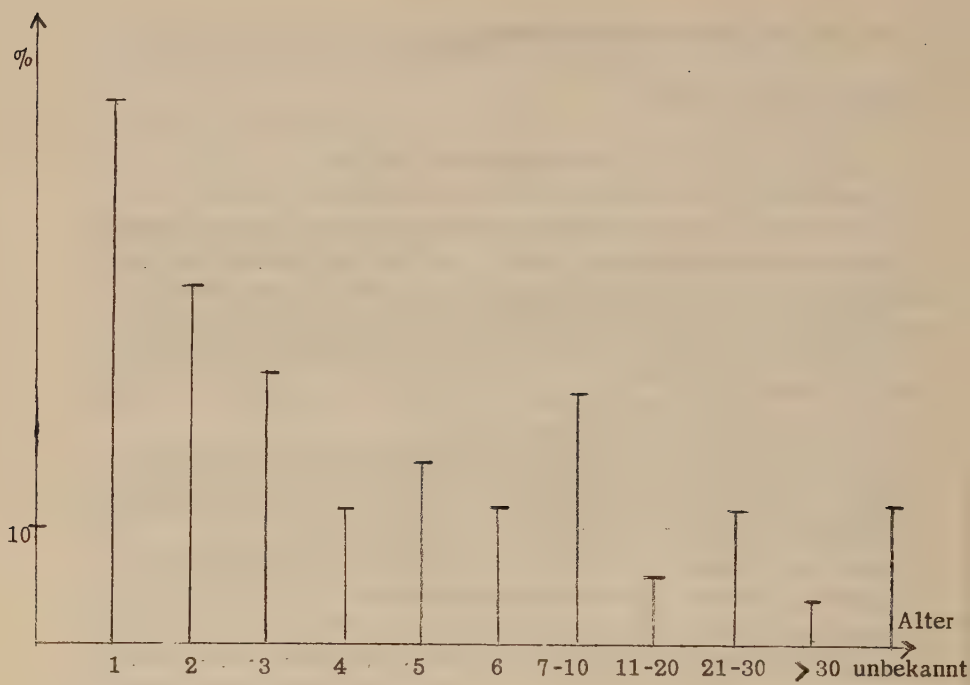


Abb. 5: Erstmanifestationsalter unserer Patienten

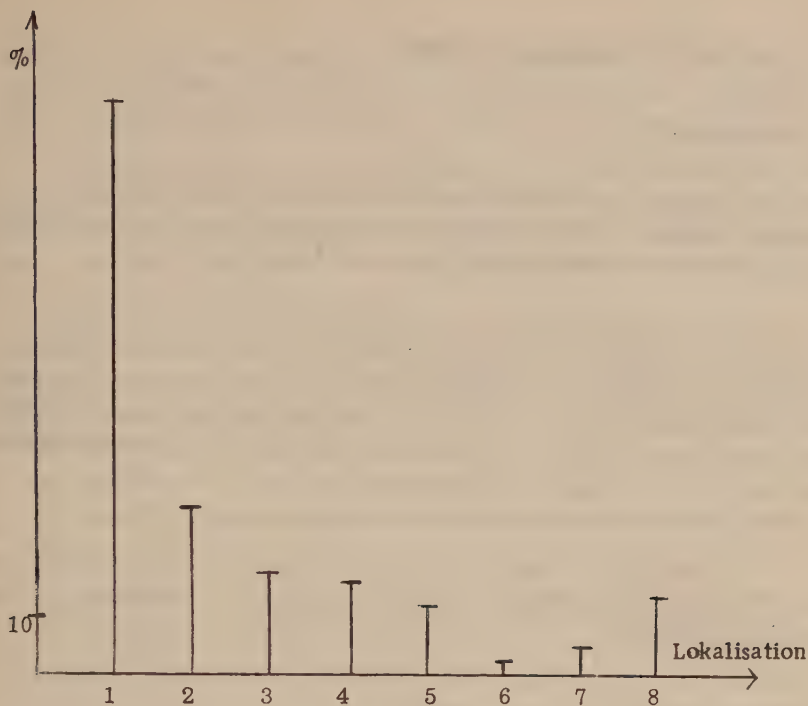


Abb. 6: Blutungslokalisationen, die bei unseren Patienten zur Diagnosestellung führten

1. = Verletzung
2. = Zahnextraktion
3. = Hämatome ohne ersichtlichen Grund
4. = Operation
5. = Gelenkblutung
6. = Nierenbluten
7. = unbekannt
8. = Epistaxis

F. HAUPTBLUTUNGSLOKALISATIONEN

1. Blutungsursachen

Die häufigste Ursache für eine pathologische Blutung ist ein vorangegangenes Trauma. Daneben werden von den Patienten auch Blutungen angegeben, die ohne ein ersichtliches Trauma entstehen.

Für die Anerkennung dieser "spontanen" Blutungen ist entscheidend, wie man ein Trauma definiert. Im weitesten Sinn muß man unter Umständen auch eine körpereigene Einwirkung auf ein anderes Organ als Trauma betrachten (HAMPERL (61)). So kann zum Beispiel eine Muskelkontraktion und damit eine Bewegung des Gelenks für dieses ein "Trauma" sein. Danach sind streng genommen auch alle Blutungen, die auf ein "physiologisches Trauma" zurückgehen, nicht als spontane Blutungen zu bezeichnen.

So bleiben vorläufig nur die Blutungen aus dem Urogenital- und dem Gastrointestinaltrakt "spontane" Blutungen, solange die Genese dieser Blutungen nicht geklärt ist.

2. Blutungslokalisationen bei Hämophilie A und B

Folgende Blutungslokalisationen wurden bei der Beurteilung erfaßt:

1. Gelenkblutungen
2. Hämatome
3. Verletzungen des Integuments
4. Nasenbluten
5. Hämaturien
6. Magen - Darm - Blutungen
7. Blutungen aus dem Ohr
8. Augenblutungen
9. Blutungen ins ZNS
10. Nachblutungen nach Zahnextraktionen
11. Nachblutungen nach Operationen

Insgesamt gesehen kommen alle Blutungserscheinungen bei den Hämophilen vor, der einzelne Bluter zeigt jedoch auffallenderweise eine Disposition zu bestimmten Formen, während andere fast völlig fehlen. So gibt es Patienten, bei denen neben Gelenkblutungen die Epistaxis im Vordergrund

steht, andere Patienten dagegen leiden mehr unter Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt. Die häufigsten Blutungserscheinungen im allgemeinen sind Gelenkblutungen, Hämatome und Blutungen nach Verletzungen.

Die Blutungslokalisation bei der Hämophilie A und B zeigen eine deutliche Übereinstimmung der beiden Hämophilieformen (Abb. 7). Die geringen Abweichungen bei Epistaxis, Magen-Darm-Blutungen und Blutungen nach Operationen dürfte bei der relativ geringen Zahl der Hämophilie B - Patienten rein zufällig sein.

Einen Unterschied im klinischen Erscheinungsbild zwischen der Hämophilie A und B ist demnach in Übereinstimmung mit ACHENBACH (2) bisher nicht festzustellen. Im folgenden ist deshalb auf die Unterscheidung der beiden Hämophilieformen verzichtet worden.

3. Gegenüberstellung der Blutungslokalisationen in den einzelnen Altersklassen

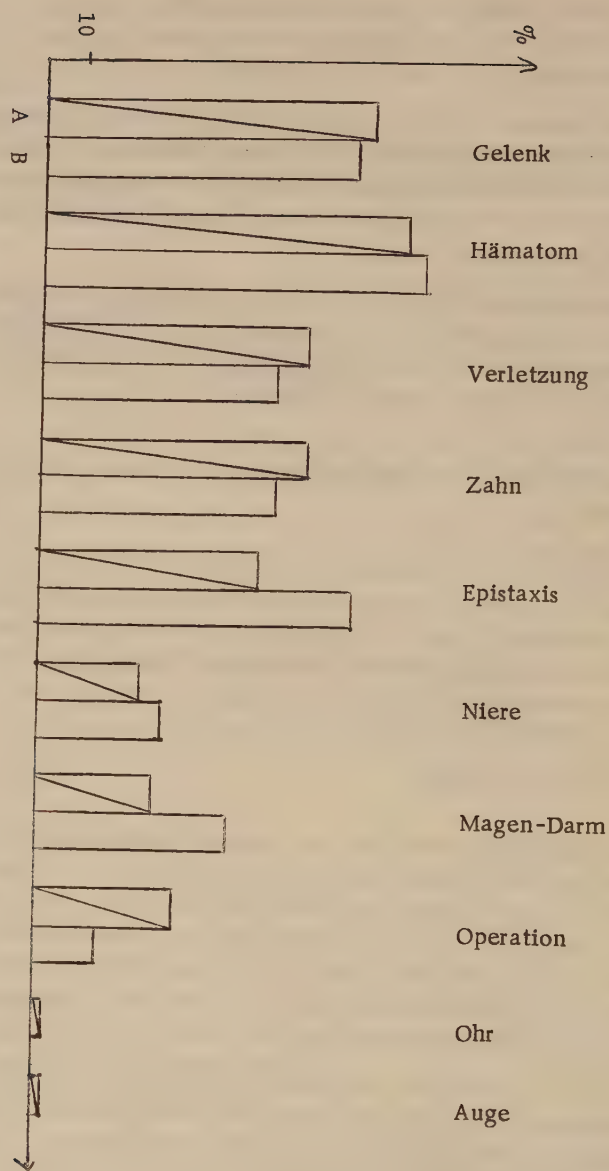
Entsprechend der geistigen und körperlichen Entwicklung sind die Blutungslokalisationen und die Häufigkeit verschiedener Blutungen zum Teil altersbedingt. Zwar sei hier noch einmal betont, daß jeder Bluter ein "Individuelles Blutungsschema" hat, dennoch lassen sich in der Gesamtstatistik interessante Gruppen in den einzelnen Altersklassen vermerken.

a. Spiel- und Schulalter

In den ersten Lebenstagen und -wochen beschränken sich die Blutungen entsprechend dem Kontakt mit der Umwelt auf Haut- und Muskelblutungen (96). Zu den ersten schweren Blutungen kann es bei notwendigen chirurgischen Eingriffen - wie Zirkumzision oder bei Pylorusstenose - kommen. Bei einem unserer Patienten kam es zu lebensbedrohlichen Nachblutungen nach der operativen Beseitigung eines Pylorospasmus, da die Diagnose der hämorrhagischen Diathese erst nach der Operation gestellt wurde.

Mit dem Beginn des sich selber Fortbewegens nehmen die Verletzungsblutungen immer mehr zu und stehen im Vordergrund des hämophilen Geschehens. Mit den ersten Schritten beginnt dann meist die größte Last der Patienten - die Gelenkblutung -, die sich im Laufe der Zeit immer mehr in den Vordergrund schiebt.

Abb. 7: Blutungslokalisation bei Hämophilie A und B



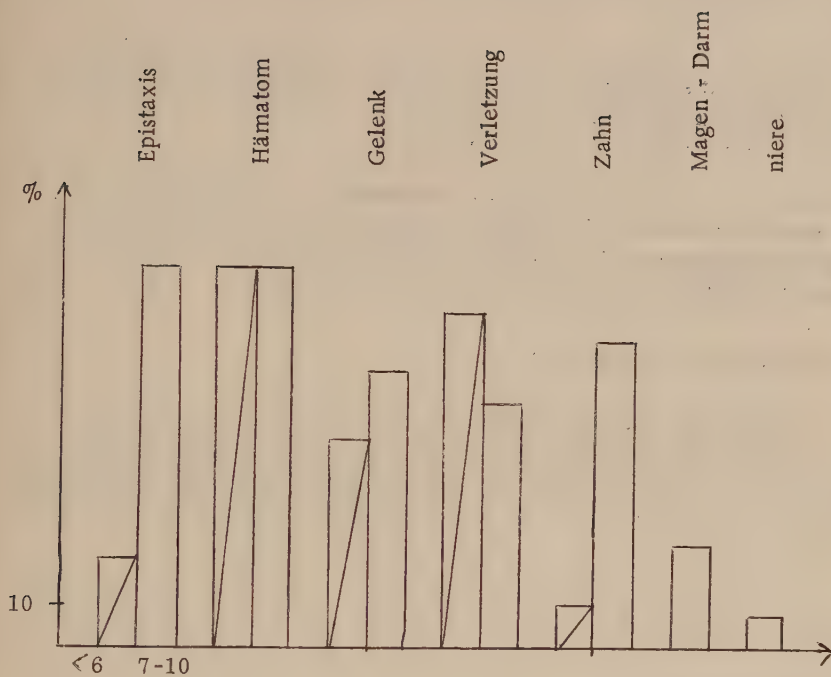


Abb. 8: Blutungslokalisation im Kindesalter

Bei den noch nicht schulpflichtigen Hämophilen findet man noch sehr selten Nasenbluten (10 % unserer Patienten), in der Folgezeit nimmt diese Lokalisation der Blutungsneigung fast schlagartig zu (bei den 6 - 14jährigen Patienten 100 %).

Eine neue Blutungsquelle der 6 - 14jährigen Hämophilen bringt der Zahnwechsel mit sich. Zeigten die Kleinkinder beim "Zahnen" noch eine geringe Blutungsneigung (10 %), so hatten 80 % unserer Patienten starke Blutungen beim Ausfall der Milchzähne.

Sehr selten sind bei den Kindern Blutungen aus dem Urogenital- und Gastrointestinaltrakt. Bei den Kleinkindern bis 6 Jahre konnten wir keine dieser Blutungen beobachten, bei den schulpflichtigen Kindern hatte ein Patient Nierenbluten und drei Magen-Darm-Blutungen.

b. Pubertätsalter = Alter der Berufsausbildung

Bei den Patienten dieser Altersstufe finden wir Blutungen aller Art (Abb. 9). Fast alle Patienten leiden in dieser Zeit schon an den typischen Gelenkveränderungen, die durch die immer häufiger werdenden Hämarthrosen entstanden sind (71 %). Aber auch alle anderen Blutungslokalisationen sind sehr häufig: Epistaxis (85 %), Magen-Darm-Blutungen (43 %).

Gegen Ende dieser Lebensperiode bemerken einige Patienten ein Nachlassen ihrer Blutungsneigung, vor allem nach kleineren Verletzungen.

c. Erwachsenenalter

Nach der Pubertät macht sich bei den meisten Patienten ein deutlicher Rückgang der Blutungsneigung bemerkbar. Die Patienten geben zwar an, daß das nicht auf besondere Vorsichtsmaßnahmen zurückzuführen sei, es ist aber doch anzunehmen, daß die Hämophilen im Laufe des Lebens durch harte Erfahrungen gelernt haben, mit ihrer Krankheit so gut wie möglich fertig zu werden und so vielleicht ganz unbewußt eine gewisse Prophylaxe treiben. Dadurch ist die irrige Meinung entstanden, daß die Hämophilie mit zunehmendem Alter leichter werde. Ein Ansteigen der Konzentration von Faktor VIII oder IX konnte nicht gefunden werden (57).

Die größte Behinderung der erwachsenen Hämophilen sind die Hämarthrosen und die damit verbundenen Veränderungen der Gelenke, die zum Teil zur Versteifung führen. Daneben findet man häufig Blutungen aus dem Urogenital- (38 %) und aus dem Gastrointestinaltrakt (36 %). Auch alle

anderen Blutungslokalisationen kann man in diesem Altersabschnitt noch finden (Abb. 10).

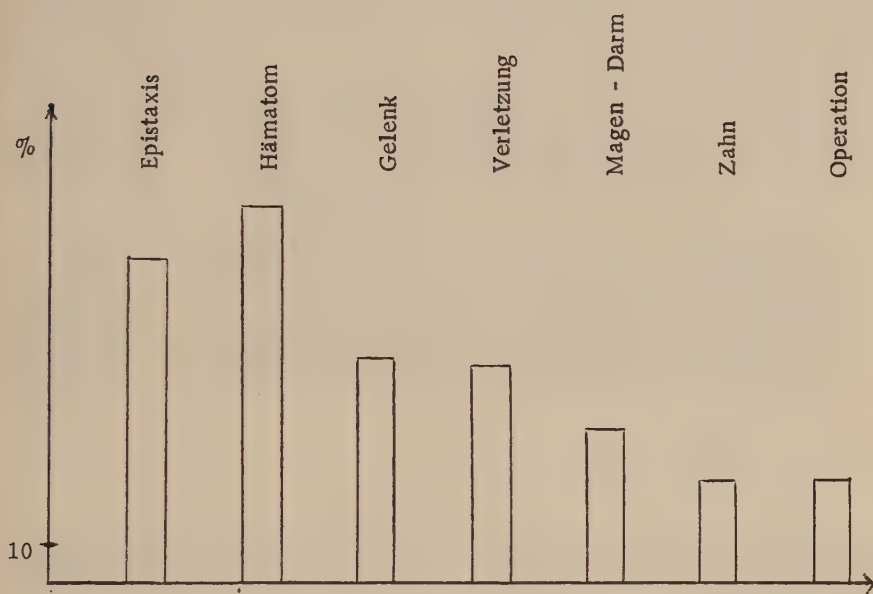


Abb. 9: Blutungslokalisation bei den Jugendlichen

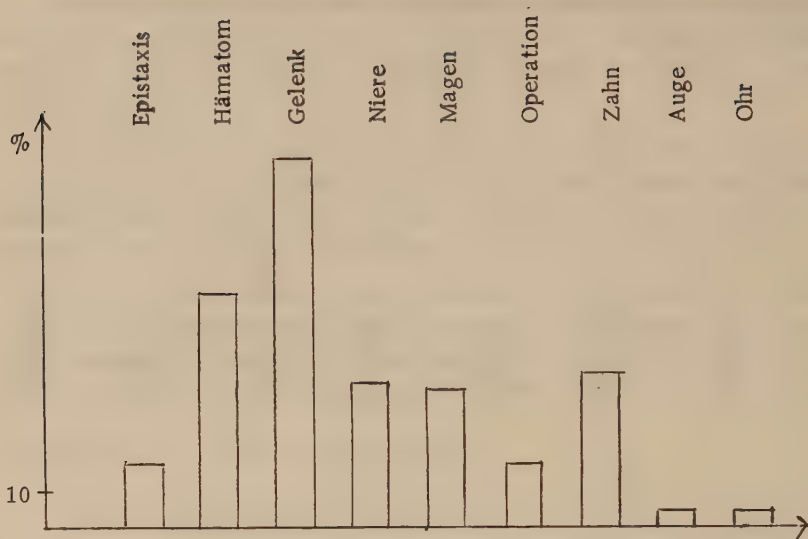


Abb. 10: Blutungslokalisation im Erwachsenenalter

4. "Blutergelenke"

Die Gelenkveränderungen nach den Gelenkblutungen sind wohl die größte Fessel der hämophilen Patienten. Man kann sie fast als pathognomonisch für die Hämophilie ansehen und hat ihnen deshalb die Bezeichnung "Blutergelenke" gegeben.

Bis vor kurzem war diese besondere Neigung der Hämophilen nicht erklärbar. Neuere Untersuchungen von ASTRUP erbrachten in der Synovia und Kapsel der großen Gelenke einen niedrigeren Gehalt an Gewebsthrombokinasen zusammen mit einer hohen fibrinolytischen Aktivität. Auch andere umfangreiche Untersuchungen des Autors, welche sich auf Gewebsskinasen in zahlreichen Organen erstreckten, ergaben Anhaltspunkte dafür, daß derartige Gleichgewichtsverschiebungen im Gewebe einen Lokalisationsfaktor für Blutungen darstellen können (Zit. nach 1).

KÖNIG (Zit. nach 135) teilt die Entstehung der "Blutergelenke" in drei Stadien ein:

1. Gelenkblutungen (Hämarthrose): Plötzliches spontanes Auftreten, gelegentlich mit Fieber einhergehend, langsame Rückbildungstendenz, manchmal unter hohem Druck stehend, häufig rezidivierend
2. Stadium der reaktiven Panarthrit:
Verdickung der Gelenkkapsel und der Synovialzotten, Knorpelusrurierungen, röntgenologisch: beginnende Randwulstbildung, manchmal intra- und paraartikuläre Verschattungen (Hämosiderinablagerungen)
DD.: Rheuma, Tuberkulose
3. Regressives Stadium:
Weitgehende Ankylose, Subluxationsstellungen, röntgenologisch: ausgedehnte Randwulstbildungen, Zerstörung der Gelenkflächen, Verschmälerung oder Aufhebung des Gelenkspaltes
DD.: Metalues, schwerste Arthrose

Nicht alle Gelenke sind gleichmäßig befallen, es gibt Gelenke, die besonders zu Hämarthrosen neigen, andere dagegen zeigen kaum jemals Gelenkblutungen. Die am häufigsten betroffenen Gelenke sind: Knie, Ellbogen, Sprunggelenk, seltener: Hüft- und Schultergelenk und ganz selten: kleine Fingergelenke.

G. UMWELTSBEDINGTE EINFLÜSSE AUF DIE BLUTUNGSNEIGUNG

Immer wieder mußten wir bei unseren Patienten feststellen, daß Perioden mit stärkerer Blutungsneigung und praktisch blutungsfreie Intervalle abwechseln, ohne daß sich an der Umwelt und der Lebensform der Patienten etwas geändert hatte. Zu manchen Zeiten hatten sie nach kleinen alltäglichen Traumen starke Blutungen, zu anderer Zeit trat bei demselben Trauma keine pathologische Blutungsneigung auf. Ein Zusammenhang zwischen Zeiten besonders starker Blutungsneigung und freien Intervallen konnte nicht entdeckt werden. Es scheint so, als ob diese blutungsfreien Intervalle wahllos in den Krankheitsablauf der Hämophilie eingestreut sind.

Dagegen konnte eine Steigerung der Blutungsneigung über das normale Maß der Patienten bei bestimmten Umweltseinflüssen von fast allen Hämophilen beobachtet werden. Bei der Beurteilung dieses Problems darf nicht vergessen werden, daß die Patienten fast immer versuchen, einen kausalen Zusammenhang zwischen Blutung und Umweltseinflüssen zu finden. Die Hämophilen haben jedoch im Laufe ihrer Erkrankung gelernt, sie genau zu beobachten, so daß ihre Angaben wahrscheinlich nicht Zufall sind, zumal verschiedene Autoren ähnliche Beobachtungen gemacht haben (2, 93, 130).

Die meisten Patienten geben eine von der Jahreszeit abhängige Stärke der Blutungsneigung an, 40 % haben besonders im Frühjahr und Herbst Perioden verstärkter Blutungen, je 7 % bemerkten es im Winter bzw. Sommer, bei 15 % unserer Patienten stieg die Blutungsneigung bei einem Witterungsumschlag.

Einen großen Einfluß auf die Blutungsbereitschaft hat die Belastung, sei es körperlich oder neurovegetativ. Bei 30 % treten nach körperlicher Anstrengung in verstärktem Maße Blutungen auf, auch solche, die nicht in einen unmittelbaren Zusammenhang mit der Anstrengung gebracht werden können. Wie bei allen anderen Krankheiten spielen auch bei der Hämophilie neurovegetative Faktoren eine große Rolle, bei 15 % unserer Patienten führt eine seelische Belastung zu einer unverkennbaren Steigerung der Blutungsneigung.

Andere von der Hämophilie unabhängige Erkrankungen - wie eine Infektion - führen ebenfalls bei 15 % zu einer stärkeren Blutungsbereitschaft.

Kaffee, Alkohol, Tabak bringen 20 % eine verstärkte Disposition zu Blutungen, je ein Patient gab dies für Pfeffer bzw. Paprika an (Abb. 11).

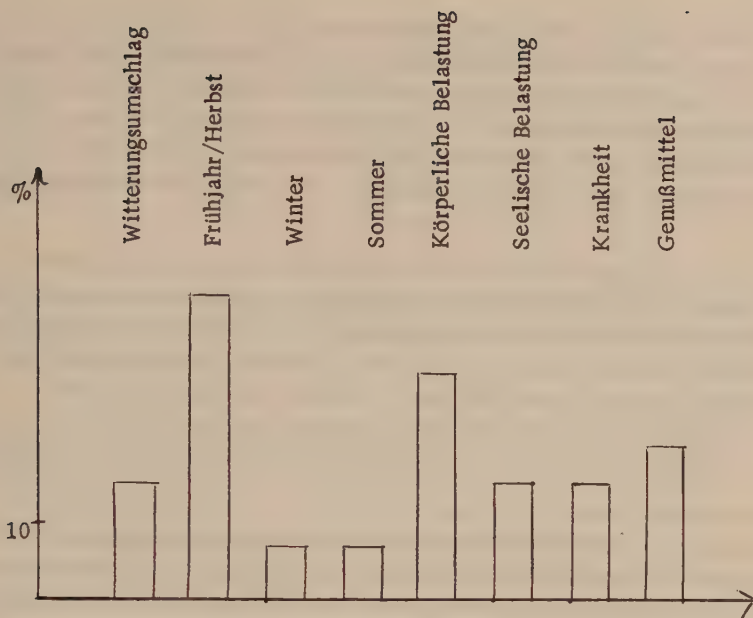


Abb. 11: Umweltseinflüsse auf die Blutungsneigung

H. THERAPIE DER HÄMOPHILIE

Eine Behandlung der Hämophilie ist nur symptomatisch möglich, dabei muß man lokale und allgemeine Maßnahmen unterscheiden.

Die Mittel zur örtlichen Anwendung beschränken sich auf Eingriffe am Gefäß (Naht, Eisbeutel, Elektrokoagulation u. ä.) und auf Thrombinpräparate (im Handel unter den Namen Akrithrombin, Topostasin). Bei Blutungen nach Zahnextraktionen haben sich Plexiglas-Deckplatten auf der Wunde bewährt(45).

Während die lokale Therapie sehr unspezifisch ist, kann man zur Allgemeinbehandlung recht spezifische Mittel anwenden. Dazu ist es notwendig, zu wissen, ob bei dem Patienten ein Mangel an AHG oder PTC vorliegt. Im Notfall ist es am besten, Frischblut oder Frischplasma zu transfundieren, da dies für beide Formen der Hämophilie ein gutes Therapeutikum ist.

Das Ziel der Transfusionsbehandlung der Hämophilie A ist die vorübergehende Substitution des fehlenden Faktor VIII. BRINKHOUS (Zit. nach 99) glaubt an eine völlige Behebung der Blutungsbereitschaft bei einem Gehalt von 15 % AHG im Blut, MACFARLANE (104) erst bei 30 %. AHG ist ein äußerst labiler Faktor, Halbwertszeit 4 - 12 Stunden (21, 42, 98, 99, 105), deshalb sind oft sehr viele Transfusionen zur Behebung der Blutung notwendig.

Die wichtigsten Transfusionstherapeutika sind Frischblut und Frischplasma und die mit Faktor VIII angereicherten Präparate Cohn-Fraktion I und das Antihämophile Globulin der Behringwerke. Cohn-Fraktion I besteht aus Fibrinogen, AHG, Prothrombin, Faktor V und VII (3). Konservenblut ist wegen der Lagerungsunbeständigkeit des Faktor VIII nicht geeignet.

In letzter Zeit wurde von Erfolgen nach der Verabreichung von tierischem AHG berichtet. MACFARLANE (104) glaubt an eine 60 mal höhere Aktivität des AHG vom Rind gegenüber dem menschlichen Faktor VIII. BIGGS (17, 21) empfiehlt eine Substitutionstherapie mit tierischem AHG vor allem vor Operationen, da dessen Wirkung wesentlich besser sei. Dennoch ist tierisches AHG als letzte Möglichkeit aufzusparen, da durch das artfremde Eiweiß eine Sensibilisierung hervorgerufen werden kann.

Bei gefährlichen Blutungen gibt man am besten nach einer ersten Infusion von 10 - 20 ccm Frischplasma/kg Körpergewicht alle 4 Stunden weitere 4 - 5 ccm/kg Körpergewicht, um einen für die Blutthrombokinasbildung günstigen Titer an Faktor VIII im Blut aufrechtzuerhalten (105).

Solange die Patienten bluten, ist die Zufuhr genügender Faktor VIII-Mengen nicht so schwierig, sofern genügend Frischplasma und gruppen-gleiches Vollblut in ausreichenden Mengen vorhanden ist. Wenn aber die Blutung steht und nur der AHG-Titer abnimmt - das aber wegen einer drohenden neuen Blutung verhindert werden muß -, kann die Zufuhr großer Mengen eiweißreicher Flüssigkeiten zu schweren Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes kommen und so das Leben des Patienten bedrohen, deshalb muß man dann auf menschliche und tierische (Rind, Schwein) Faktor VIII-Konzentrate zurückgreifen (38).

Die Therapie der Hämophilie B ist etwas einfacher und leichter, da der Faktor IX wesentlich stabiler ist, die Halbwertszeit von PTC beträgt 18 - 30 Stunden (21). Während der Faktor VIII im Empfängerblut schon nach 12 - 24 Stunden nicht mehr nachweisbar ist, bleibt der Faktor IX etwa 2 - 3 Wochen im Empfängerblut (99).

Neben der auch für die Behandlung der Hämophilie B gut wirksamen Transfusion von Frischblut oder -plasma, kommt noch das Präparat ACC 76 der Behringwerke in Betracht. Es enthält neben Faktor IX eine geringe Aktivität an Faktor VI und Faktor VII (105). Im Gegensatz zur Hämophilie A kann bei der Behandlung der Hämophilie B auch Serum verwendet werden, da der Faktor IX im Gegensatz zum Faktor VIII im Serum aktiviert enthalten ist.

1960 ging ein Bericht von BRUCE und BOUDREAUX (150) durch die Presse, die nach dem Genuß von Erdnüssen (450 g/Tag) eine blutstillende Wirkung bei Hämophilie A-Patienten beobachteten. Unsere Patienten konnten diese Beobachtung zumeist nicht bestätigen. Von 38 Patienten, die z. T. monate- oder jahrelang Erdnüsse zu sich genommen haben, gaben 4 Patienten einen Erfolg an, die anderen konnten weder eine blutstillende Wirkung bei bestehenden Blutungen noch ein Nachlassen der Blutungsbereitschaft bemerken.

Da die Therapie der Hämophilie doch ziemlich schwierig und vor allem langwierig ist, ist es wichtig, nach Möglichkeit schon jeden Anlaß, der zu einer Blutung führen könnte, zu vermeiden. Die Prophylaxe gilt auch für das ärztliche Handeln. Jede Manipulation, die bei Gesunden ein harmloser Eingriff ist - wie z. B. eine i. m. Injektion - kann beim Bluter schwerwiegende Folgen haben. Sport sollte nicht grundsätzlich verboten werden, jedoch muß auch hier auf eine möglichst weitgehende Ausschaltung von Traumen geachtet werden. Mäßiges Schwimmen ist deshalb die beste Sportart für einen Hämophilen (s. S. 51).

I. OPERATION BEI HÄMOPHILEN

Die Durchführung einer Operation bei hämophilen Patienten ist eine schwerwiegende Entscheidung, da durch den Eingriff künstlich blutende Verletzungen gesetzt werden. BACHMANN (8) fordert deshalb:

1. Größere Operationen nur bei vitaler Indikation
2. Ein gut eingerichtetes Gerinnungslabor muß zur Verfügung stehen
3. Genügende Hämostase vor der Operation
4. Regelmäßige Laborkontrolle (nicht nur Faktor VIII-Bestimmung, auch Hb, BB, Elektrolyte, Thrombozytenzahl, Gesamteiweiß)
5. Gute Gefäßligaturen zur Blutstillung inter op.
6. Mobilisation erst nach Wundabheilung

Die Meinungen, ob man die Thromboplastinbildung durch Zufuhr von Faktor VIII oder IX bereits vor der Operation normalisieren soll, gehen weit auseinander. CAZAL (27) und HANDLEY (62) fordern vor der Operation eine Erhöhung des AHG-Spiegels auf 30 %, während DEUTSCH (38) die Erhöhung erst inter oder post op. für notwendig hält.

Jede Operation bei Hämophilen stellt ein großes Risiko dar, wenn auch die Mortalität dank der Weiterentwicklung der Blutgerinnungsforschung erheblich zurückgegangen ist. CRADDOCK und Mitarb. fanden bis 1948 eine Mortalität bei Appendektomien von 67 %, PIEPER und Mitarb. 1959 nur noch 28 % (Zit. nach 8). Dennoch kann man aus diesen Zahlen sehen, wie gefährlich eine Operation bei Hämophilen ist, wenn man bedenkt, daß eine Appendektomie beim Gesunden eine Mortalität von fast 0 hat.

Von unseren Patienten wurden 20 operiert (Abb. 12), alle hatten mehr oder weniger starke Nachblutungen (10 - 14 Tage) und Komplikationen bei der Wundheilung, ein Patient blutete nach einer Appendektomie 2 Monate. Einige Patienten wurden bisher sogar schon zweimal operiert.

Für die Zahnextraktion gelten dieselben Forderungen wie für jede andere Operation. Zunächst sollte vom Zahnarzt eine Aufbißplatte zum Schutz nach der Extraktion und zur Befestigung der Tamponade angefertigt werden. Die Wunde soll nach der Extraktion mit Thrombinpuder gepudert und mit einem saugfähigen Gelatinetampon tamponiert werden (105). Neben dieser örtlichen Behandlung darf selbstverständlich nie die Zusammenarbeit mit einem gut eingerichteten Gerinnungslabor vergessen werden.

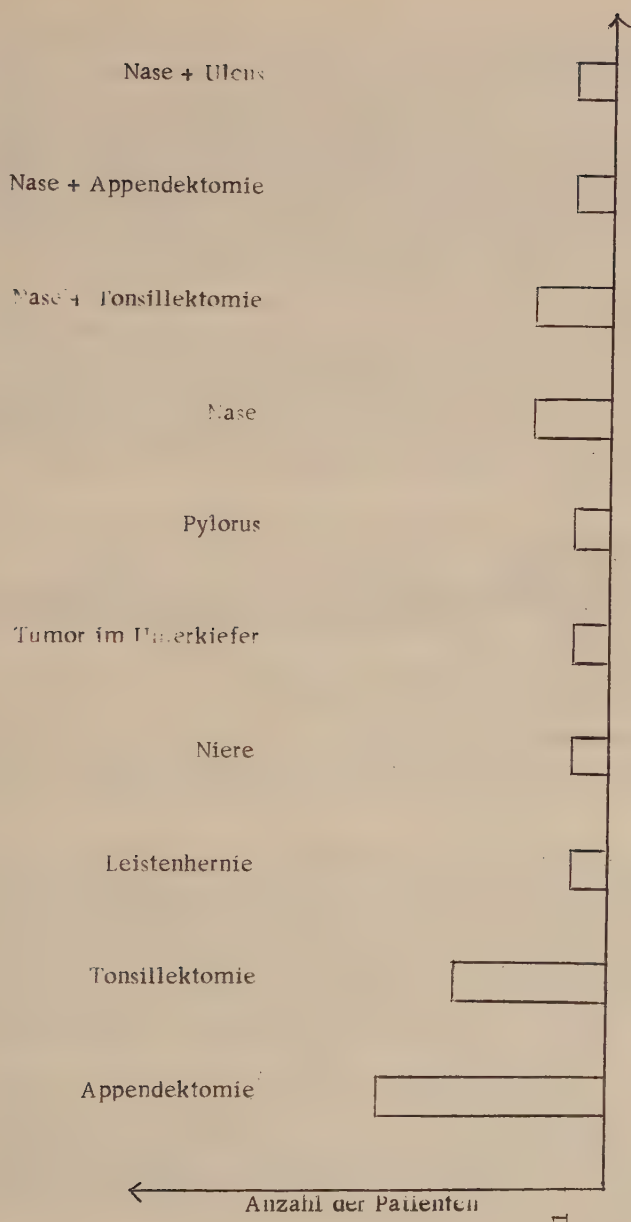


Abb. 12: Operationslokalisation

K. HÄMOPHILIE BEI FRAUEN

Lange Zeit war es eine Streitfrage, ob auch bei Frauen eine Hämophilie vorkommen könne. BAUER (11) lehnte noch jede weibliche Hämophilie ab. Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten der blutenden weiblichen Mitglieder von Hämophiliefamilien, Frauen mit einem heterozygoten X^hX und einem homozygoten X^hX^h Geschlechtschromosomensatz.

1. Konduktorinnen

Bei Frauen aus Hämophiliefamilien muß immer an das Vorliegen einer Anlage der Hämophilie gedacht werden, die Zahl der Konduktorinnen (X^hX) wird auf das doppelte der männlichen Bluter geschätzt (105). DEUTSCH unterscheidet (37):

1. Sichere Konduktorinnen:

- a. Töchter von Blutern
- b. sichere hämophile Verwandte (Onkel, Neffen, Enkel) und mehr als einen hämophilen Sohn

2. Wahrscheinliche Konduktorinnen:

einen hämophilen Sohn, aber keine weitere Anamnese

3. Mögliche Konduktorinnen:

Frauen aus hämophilen Familien, aber noch keinen hämophilen Sohn geboren

Wenn die Hämophilie nach den bisherigen Erkenntnissen der Vererbungslehre streng rezessiv übertragen würde, dürften die Konduktorinnen keine phänotypischen Erscheinungen haben. Doch schon GRANDIDIER (58/59) bemerkte bei einigen Frauen seiner Bluterfamilien eine erhöhte Blutungsneigung. Das hämophile Gen kann also nicht völlig rezessiv sein (s. auch S. 17/18). DEUTSCH sieht zwei Hypothesen für die Erklärung dieses Phänomens (37):

1. Im Rahmen der chromosomalen Gesamtsituation bewirkt ein X-Chromosom beim Mann die Bildung derselben Menge an Faktor VIII wie zwei normale X-Chromosomen bei der Frau. Bei Konduktorinnen bewirkt das Vorhandensein des kranken Allels, daß unter dem Einfluß des gesunden X-Chromosoms nur die Hälfte an Faktor VIII gebildet wird.

Für wahrscheinlicher hält er

2. Das Gen X^h steht nicht in direkter Beziehung zur Menge an Faktor VIII, die gebildet wird, sondern übt modifizierenden Charakter aus, während

die gebildete Menge an Faktor VIII durch ein anderes Gen reguliert wird. Das Gen X^h könnte die Bildung von Faktor VIII hemmen oder die Bildung eines Hemmstoffes von Faktor VIII (s. auch FISCHER (42)) bewirken. Unter diesen Voraussetzungen würde das beim blutenden Mann allein vorhandene Gen X^h eine völlige Hemmung von Faktor VIII bewirken oder die Bildung einer vollen Dosis des noch hypothetischen Hemmstoffes hervorgerufen werden. Bei der Konduktorin stehen ein normales Gen X und ein krankhaftes Gen X^h miteinander im Gleichgewicht, wodurch es zur Bildung von 50 % Faktor VIII oder einer halben Dosis des Hemmstoffes käme, während bei normalen Frauen und Männern die Bildung von Faktor VIII ungehindert erfolgen könnte (Die Hypothesen gelten ebenso für den Faktor IX).

Geklärt ist das Phänomen der blutenden Konduktorin bis heute noch nicht.

Die Hauptsymptome der blutenden Konduktorin sind nach DEUTSCH (37): Auffallend häufiges und leichtes Auftreten blauer Flecke, vehemente Blutungen zum Zeitpunkt der Menarche, verlängertes Nachbluten nach Zahnextraktionen und schwere Blutungen nach Operationen.

Von unseren 91 Patientinnen (52 Hämophilie A, 39 Hämophilie B Anlageträgerinnen), die von 1956 - 1966 in unserem Labor untersucht wurden, konnten wir 16 (10 Hämophilie A, 6 Hämophilie B) näher erfassen. Im Gegensatz zu ACHENBACH (2) konnten wir auch bei den Konduktorinnen eine über das Normalmaß hinausgehende Blutungsneigung feststellen (Abb. 13).

Im Allgemeinen sind die Blutungen der Konduktorinnen nicht so stark wie die der männlichen Hämophilen. Zwei Fälle sind jedoch bisher bekannt, wo ein Mädchen alle Merkmale der schweren Hämophilie zeigt (28, 115). In beiden Fällen zeigt das Chromosomenbild ein typisch weibliches Aussehen. Bei beiden ist die Mutter Konduktorin aus lang bekannten Hämophiliefamilien, der Vater gesund. Bisher konnte noch keine plausible Erklärung für das Auftreten der schweren Blutungserscheinungen gegeben werden.

Anders ist der Fall, über den NILSSON (119) berichtet. Er fand bei einem 16 Monate alten Kind aus einer Bluterfamilie, das nach dem Äußeren als Mädchen erkannt wurde, eine schwere Hämophilie A. Das Kernbild erwies sich jedoch typisch männlich (chromatin-negativ), die Chromosomenuntersuchung ergab 46 Chromosomen, aber als Geschlechtschromosomen X und Y.

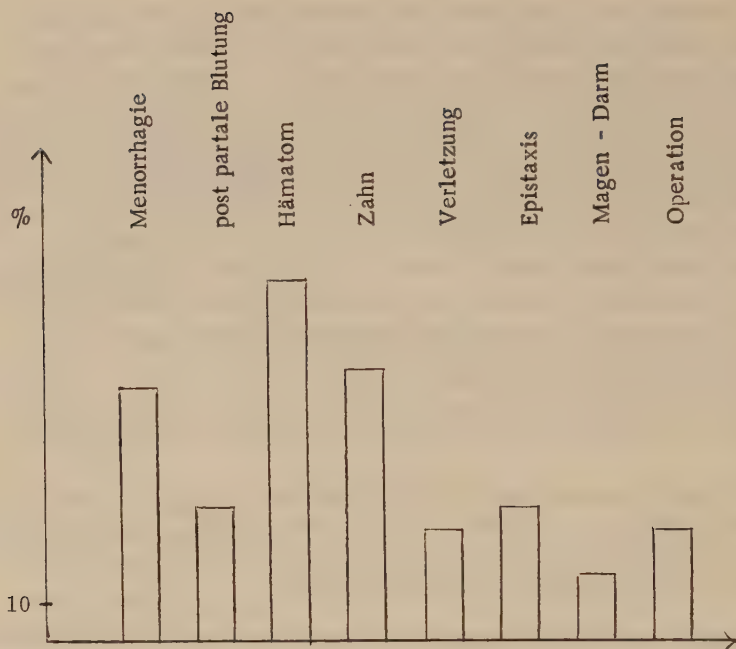


Abb. 13: Blutungslokalisation bei den Frauen

2. Homozygote Bluterinnen

Aus einer Ehe zwischen einer Konduktorin und einem Bluter können homozygote weibliche Bluterinnen hervorgehen, wie das Vererbungsschema eindeutig beweist (Abb. 14, s. auch S. 17).

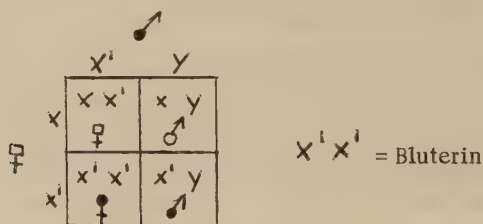


Abb. 14: Vererbungsschema der Ehe einer Konduktorin mit einem Bluter

Früher glaubte man, daß das Zusammentreffen von zwei hämophilen X-Chromosomen ein Letalfaktor sei und die Frucht bereits intrauterin absterbe (11). 1949 konnten BRINKHOUS und GRAHAM (25) durch ihre Versuche mit Hunden beweisen, daß eine echte Hämophilie auch bei weiblichen Wesen vorkommen kann.

In der Zwischenzeit sind einige Fälle sicherer homzygoter Bluterinnen in der Weltliteratur beschrieben (76, 116, 123, 137, 146 und Zit. nach 102). In allen diesen Fällen ist das Vorliegen einer echten Hämophilie gesichert, während man bei den früheren Beschreibungen beachten muß, ob es sich bei den weiblichen "Blutern" nicht um blutende Konduktorinnen oder um eine andere hämorrhagische Diathese, z. B. v. Willebrand-Jürgens-Syndrom gehandelt hat.

IV. EINIGE HÄMOPHILIE-FÄLLE

An dieser Stelle sind noch einige Hämophilie-Fälle beschrieben, sie sollen das Bild der Symptomatologie der Hämophilie abrunden.

Fall 1: A.B., 49 Jahre

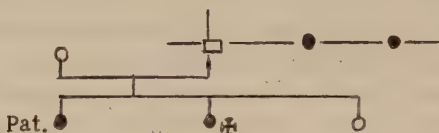


Abb. 15: Ausschnitt aus der Sippentafel zu Fall 1

Die Diagnose der Hämophilie A wurde bei dem Patienten mit 4 Jahren gestellt, nachdem in beiden Knien über Nacht Gelenkblutungen aufgetreten waren. Kurz darauf erlitt er eine Quetschung von zwei Fingerspitzen, aus der Verletzung blutete es 8 Wochen lang.

Später litt er vor allem an Hämaturien, Epistaxis und Blutungen nach Zahnextraktionen (einmal blutete es 3 Wochen). Die Epistaxis ist im Laufe der Zeit seltener geworden.

Am meisten leidet er unter Gelenkblutungen, er hat sehr häufig Hämarthrosen und dadurch bedingt starke arthrotische Veränderungen an beiden Knien und Ellbogen.

In der Sommerhitze und nach dem Genuß von Alkohol ist die Blutungsbereitschaft verstärkt.

In der Schule mußte der Patient wegen der Blutungen häufig fehlen, auch im Beruf kam er durch die immer wieder notwendigen Hospitalisierungen nicht vorwärts, jetzt ist er Frührentner.

Fall 2: H.S., 6 Jahre

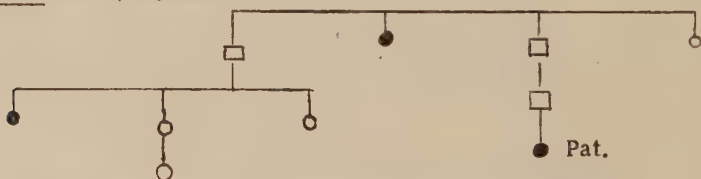


Abb. 16: Ausschnitt aus der Sippentafel zu Fall 2

Die Diagnose der Hämophilie A wurde bei dem Patienten mit 6 Monaten gestellt, den Eltern fielen die vielen blauen Flecken auf, die ohne ersichtlichen Grund entstanden.

In den ersten Lebensjahren hatte er vor allem Blutungen nach Verletzungen, ein Zungenbiß machte einen 12-tägigen Klinikaufenthalt notwendig, nach einer Gaumenverletzung waren es 13 Tage, ein Hämatom in der Leistenbeuge nach einem Sturz bedingte sogar 30 Tage Klinikaufenthalt.

In der letzten Zeit treten immer häufiger Gelenkblutungen auf, Veränderungen der Gelenke sind bisher noch nicht festzustellen.

Fall 3: W.K., 21 Jahre

Die Diagnose einer Hämophilie A wurde bei dem Patienten mit 8 Monaten gestellt, nachdem nach einem Sturz am Hinterkopf eine mehrere Tage anhaltende Blutung entstanden war.

Bisher litt er vor allem an Gelenkblutungen, die eine arthrotische Veränderung des linken Kniegelenks verursacht haben, so daß der Patient zeitweilig an den Krankenfahrstuhl gefesselt ist. Daneben hat er eine besondere Neigung zu Magen-Darm-Blutungen.

In der Schule mußte er sehr oft wegen der Blutungen fehlen, dennoch schaffte er den Abschluß eines Gymnasiums, jetzt ist er Student.

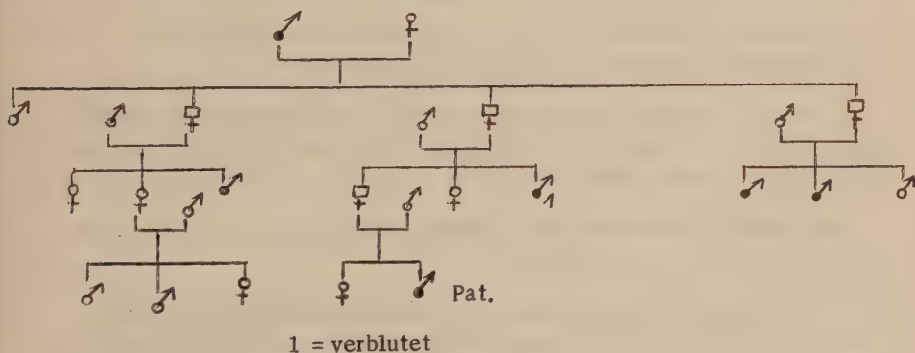


Abb. 17: Ausschnitt aus der Sippentafel zu Fall 3

Fall 4: S.S., 31 Jahre



Abb. 18: Ausschnitt aus der Sippentafel zu Fall 4

Die Diagnose der Hämophilie A wurde bei diesem Patienten mit 8 Jahren, nach einer notwendigen Zahnextraktion blutete es 7 Tage. Kurz darauf blutete es nach einer weiteren Zahnextraktion 10 Tage.

Immer wieder litt er an schweren Magen-Darm-Blutungen, die z. T. durch ein Ulcus bedingt waren, das mit konservativer Behandlung nicht abheilte. Deshalb wurde 1966 eine operative Behandlung vorgenommen, dabei kam es zu 14tägigen schwersten Nachblutungen.

Bisher sind bei ihm noch keine Gelenkveränderungen aufgetreten, obwohl er schon zahlreiche Hämarthrosen hatte. Trotz der Behinderungen durch die Krankheit schaffte er das Abitur und sein Studium.

Fall 5: H.F., 26 Jahre

Bei diesem Patienten ist die Familienanamnese trotz intensiver Nachforschungen stumm.

Die Diagnose der Hämophilie A wurde mit 2 Jahren gestellt, nach einem Schnitt am Finger blutete es 3 Tage. Nach einem Zungenbiß blutete es kurze Zeit später 3 Wochen.

Bis zum 14. Lebensjahr litt er häufig unter Nasenbluten, seit dieser Zeit ist es kaum noch aufgetreten.

Jetzt stehen die Gelenkblutungen völlig im Mittelpunkt des hämophilen Geschehens. Zur Zeit hat er fast ständig in einem Gelenk eine Blutung, die schon schwere Gelenkveränderungen mit sich gebracht haben, starke Bewegungseinschränkung besteht vor allem im linken Knie, doch auch das rechte Knie- und beide Ellbogengelenke kann er nicht mehr völlig frei bewegen.

Wegen der Gelenkblutungen besteht bei ihm eine vorläufige Berufsunfähigkeit (er ist kaufmännischer Angestellter).

Fall 6: J. N. , 24 Jahre

Die Diagnose der Hämophilie A wurde bei dem Patienten mit 4,5 Jahren nach einer Verletzung am Kopf gestellt.

Die Blutungsneigung besteht bei ihm vor allem in Gelenkblutungen, beide Knie und Ellbogen zeigen schwere Veränderungen.

Interessant ist bei diesem Patienten das gleichzeitige Bestehen einer Thrombopenie (92.000 Thrombozyten) neben den typischen Gerinnungswerten eines Faktor VIII -Mangels, was eine zusätzliche Störung im Gerinnungsablauf bewirkt.

Fall 7: W. H. , 33 Jahre

Der Patient stammt aus einer typischen Bluterfamilie. Die Diagnose einer Hämophilie B wurde bei ihm mit 5 Jahren nach dem Auftreten der ersten Gelenkblutung gestellt.

Gelenkblutungen und starke Blutungen nach Verletzungen sind bei ihm immer die Hauptsymptome seines Blutungsleidens gewesen, die Blutungsneigung ist jedoch nicht sehr stark.

Eine Zunahme der Blutungen bemerkt er im Frühjahr und nach dem Genuß von Alkohol.

Trotz häufigen Fehlens besuchte er erfolgreich ein Gymnasium, anschließend die Wirtschaftsakademie.

Fall 8: H. O. , 40 Jahre

Trotz intensiver Nachforschungen ist bei ihm die Familienanamnese stumm.

Die Diagnose einer Hämophilie B wurde bei dem Patienten mit 6 Jahren gestellt, als eine Verletzung am Knie 3 Wochen blutete.

Die Hauptblutungslokalisationen sind bei ihm: die Gelenke und der Magen-Darm-Trakt. Starke Blutungen hatte er auch nach einer Zahnextraktion, und nach der Entfernung eines Tumors im Unterkiefer blutete es 14 Tage.

Er besuchte - wenn auch unter Schwierigkeiten - das Gymnasium und die Universität, heute ist er Beamter, seinen freien Beruf mußte er wegen der Behinderung durch die Blutungsneigung aufgeben.

V. SOZIOLOGIE

Zur Beurteilung einer chronischen Erkrankung - wie es die Hämophilie ist - gehört auch die Kenntnis der soziologischen Probleme der Patienten und ihrer Familien.

Durch die Verbesserung der Therapie ist die Lebenserwartung der Hämophilen ständig gestiegen. Nach GRANDIDIER (59) wurden vor 100 Jahren nur etwa 1/10 der Bluter 21 Jahre alt, nach ANDREASSEN (Zit. nach 35) betrug die mittlere Lebenserwartung 1943 16,5 Jahre. Heute ist die Lebenserwartung eines Hämophilen bei optimaler Betreuung wesentlich weniger normdifferent. Dadurch erwachsen den Patienten aber auch Probleme, die man früher nicht gekannt hat.

Die Probleme sind in den einzelnen Entwicklungsstadien verschieden, deshalb sollen sie im Folgenden für jede Altersklasse gesondert behandelt werden.

A. PROBLEME IN DEN EINZELNEN ALTERSSTUFEN

1. Vorschulalter

Im Spielalter besteht die Hauptbelastung für die Eltern. Für jede Familie ist es zunächst einmal ein Schock, wenn bei einem Kind die Diagnose der Hämophilie gestellt wird, vor allem in solchen Familien, in denen die Krankheit bisher nicht vorkam. Es ist deshalb sehr wichtig, die Eltern so gut wie möglich über die Erkrankung aufzuklären.

Die Kinder selbst sind gehemmt durch die häufigen Blutungen, die schon bei geringstem Anlaß entstehen und die oft eine Bettlägrigkeit mit sich bringen.

2. Schulalter

In diesem Altersabschnitt ist die Neigung zu Blutungen besonders groß, da die Kinder erst langsam lernen müssen, durch eine gewisse Prophylaxe die Gefahrenquellen zu vermeiden. Deshalb ist die Anzahl der notwendigen Hospitalisierungen recht hoch, dazu kommt noch eine häufige Bettlägrigkeit zu Hause. Das bedeutet für die Patienten immer eine Unterbrechung des Schulbesuches. Wenn trotzdem die meisten das Klassenziel erreichen, so

spricht das für eine relativ gute Begabung und Intelligenz der Bluter.

Besonders störend wirkt sich das Fehlen im Unterricht aus, wenn die Kinder eine weiterbildende Schule besuchen. Es bedarf schon starker Energie und großen Fleißes, trotz dieser Behinderung die Mittlere Reife oder gar das Abitur zu schaffen.

Aus diesem Grunde wäre es zweckmäßig, eine mit Internat und Krankenstation verbundene Spezialelschule für die hämophilen Kinder auch in Deutschland zu schaffen - wie dies in Frankreich und Holland schon mit Erfolg geschehen ist (s. auch S.53).

Von unseren 10 - 14jährigen Patienten besuchen zur Zeit drei die Oberschule, von den 14 - 18jährigen zwei die Mittel- und einer die Oberschule (Abb. 19).

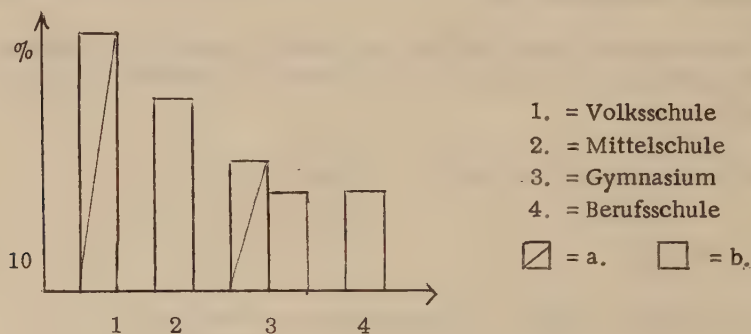


Abb. 19: Schulbesuch unserer Patienten,
a. der 10 - 14jährigen, b. der 14 - 18jährigen

3. Lehrzeit - Berufswahl

Ein entscheidender Abschnitt im Leben eines jeden Menschen ist die Berufswahl. Für den Hämophilen ergeben sich in dieser Zeit viele Schwierigkeiten, zunächst ist es für ihn entscheidend, welche Berufe er ohne eine besondere Gefahr für seine Blutungsneigung ausüben kann.

Nach DEUTSCH (35) kommen vor allem folgende Berufe in Frage:

1. Intelligenzberufe wie Büroangestellte oder bei höherem Bildungsgrad Buchhalter, Beamter, Lehrer, Steuerberater, Rechtsanwalt, Laboratoriums-
arzt, Zeichner

2. Leichte manuelle Berufe für nicht allzu schwere Bluter wie Uhrmacher, Feinmechaniker, Schriftsetzer, Graphiker, Juwelier, Photograph, Schneider.

Hat sich ein Patient für einen Beruf entschieden, kommt die zweite Schwierigkeit, einen Lehrherrn zu finden, der Verständnis für die Nöte des Hämophilen hat.

Auch für diese Zeit wäre es deshalb günstig, die Patienten in einem Internat mit angeschlossenen Lehrwerkstätten zu haben, da hier wohl die besten Voraussetzungen für einen erfolgreichen Abschluß der Lehrzeit gegeben wären. Eine abgeschlossene Lehre ist aber für den Hämophilen besonders wichtig, da er sich im heutigen Existenzkampf als ungelernter Arbeiter bei seinen Schwierigkeiten kaum behaupten könnte.

4. Erwachsenenalter

Im Erwachsenenalter ist die Behinderung durch die Blutungen nicht mehr so groß, da diese im Laufe der Zeit nachlassen, die Ursache dafür ist noch nicht geklärt. Dennoch kann die Berufsausübung große Schwierigkeiten bereiten - vor allem durch die Gelenkveränderungen -, bei manchen Patienten so stark, daß eine Umschulung notwendig wurde. Einige Patienten schaffen den ständigen Existenzkampf nicht und resignieren.

Wie aus Abb. 20 hervorgeht, ist der Prozentsatz unserer Patienten, die eine Hochschule besuchen oder besucht haben, sehr groß. Wahrscheinlich ist das auf Selektion zurückzuführen, da wir von den 275 männlichen Hämophiliepatienten nur 87 mit dem Fragebogen näher erfassen konnten. Die Bereitwilligkeit, sich dieser Mühe zu unterziehen, steigt nach unserer Erfahrung mit dem Bildungsstand. Diese Tatsache wurde auch bei der Befragung von Patienten mit anderen hämorrhagischen Diathesen, z. B. v. Willebrand-Jürgens-Syndrom, festgestellt (113).

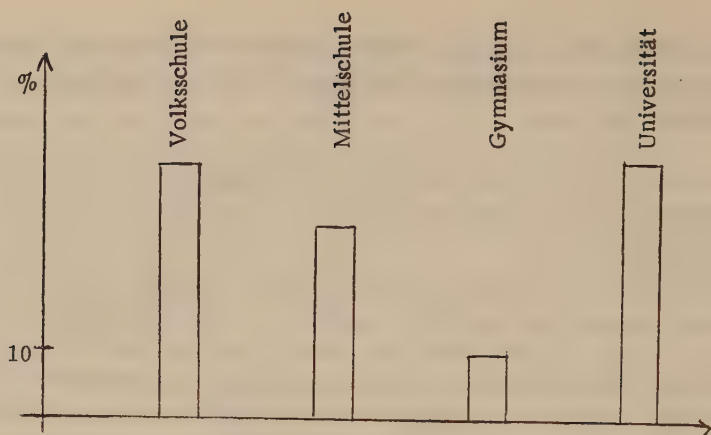


Abb. 20: Schulabschluß der Erwachsenen

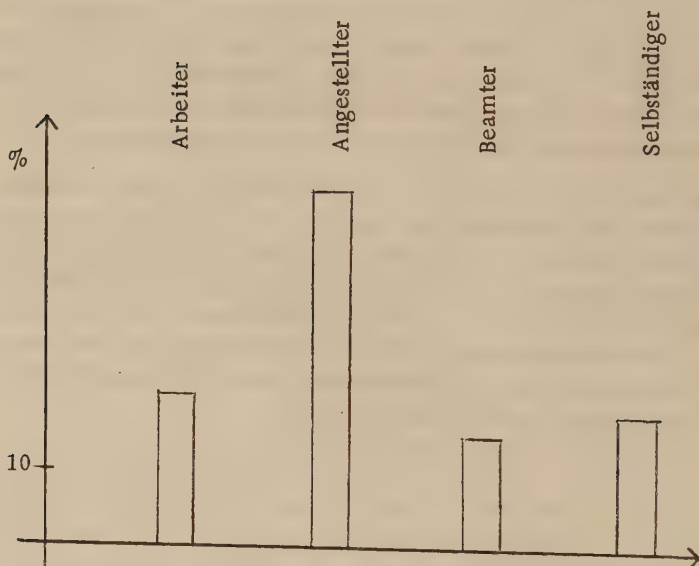


Abb. 21: Berufsstand der erwachsenen Patienten

B. HÄMOPHILIE UND SPORT

Immer mehr nimmt der Sport in der heutigen Gesellschaft einen festen Platz ein. Das Interesse an dieser Art Freizeitbeschäftigung steigt, wenn auch in den einzelnen Disziplinen unterschiedlich.

Es wäre falsch und für die Entwicklung des Kindes hemmend, wollte man den Hämophilen jeden Sport von vornherein verbieten. Sicher sollten sie wegen der großen Verletzungsgefahr z. B. auf Fußball lieber verzichten. Am besten geeignet ist Schwimmen, da hier die Gefahr für Blutungen am geringsten ist.

Die meisten unserer älteren Patienten haben noch nie eine Sportart betrieben. Ihnen hatte man es von Anfang an verboten, während von den jüngeren fast alle regelmäßig schwimmen. Nur von den ganz leichten Hämophilen betreiben einige noch andere Sportarten, z. B. Tennis, Basketball und einer sogar Fußball.

Es ist besser, bei aller gebotenen Vorsicht den Wunsch nach körperlicher Betätigung zu fördern, als hier immer wieder hemmend einzugreifen, sonst können aus der daraus entstehenden Isolierung der Kinder und Jugendlichen Fehlentwicklungen auch für die spätere Berufsauffassung erwachsen. Auch in diesem Punkt können geeignete Internate für die Betreuung der Hämophilen gute Dienste leisten.

Große Schwierigkeiten bereitet der heutige Straßenverkehr. Auf der einen Seite sind die Bluter wegen ihrer Behinderung durch die Gelenkveränderungen oft auf ein Fahrzeug angewiesen, andererseits gibt die Unfallgefahr große Probleme auf. Das zeigt auch die Tatsache, daß 12 unserer Patienten in einen Unfall verwickelt waren, einige erlitten dabei bedrohliche Blutungen.

C. FINANZIELLE BELASTUNGEN

Wie bei jeder chronischen Erkrankung, besonders aber bei den erblichen, wo mehrere Familienmitglieder erkrankt sein können, bedeutet diese auch in finanzieller Hinsicht eine schwere Belastung.

Die direkten Krankheitskosten werden zwar meistens von der Versicherung oder der Fürsorge gedeckt, die indirekt erlittenen Verluste müssen aber fast vollständig von der Familie allein getragen werden. Dazu gehören das Wiederholen einer Klasse wegen langen Fehlens und dadurch eine verspätete Berufsausbildung. Oft müssen schlechter bezahlte Berufe ergriffen werden, die der Begabung nicht entsprechen, dazu kommt Arbeits- und damit Lohnausfall.

Den Patienten wird zwar ein Steuerfreibetrag gewährt, dieser deckt jedoch keineswegs die entstehenden Unkosten. Eine geringe finanzielle Erleichterung ist der Wegfall der KFZ-Steuer für die durch die Gelenkveränderungen gehbehinderten Patienten.

Ausgaben für teure Medikamente, die oft nur aus psychischen Gründen gekauft werden, können eine weitere schwere finanzielle Belastung für die Familie darstellen. Deshalb ist eine gute Aufklärung auf dem Gebiete der therapeutischen Maßnahmen eine Pflicht jedes Arztes, der einen Hämophilen betreut.

Große finanzielle Schwierigkeiten bringt die Frühinvalidität mancher Bluter. Einer unserer Patienten mußte bereits mit 27 Jahren einen Antrag auf Bescheinigung der Erwerbsunfähigkeit stellen. In diesem Alter ist die Rente noch verhältnismäßig gering. Hat der Patient eine Familie zu ernähren, können die finanziellen Sorgen eine schwere seelische Belastung für den Patienten und seine Angehörigen sein.

D. MÖGLICHKEITEN DER HILFE FÜR DIE PATIENTEN

Aus der Erkenntnis der Nöte der hämophilen Patienten gründeten Laien und Ärzte am 30. November 1956 die "Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)". Sie will helfen, daß die entsprechenden öffentlichen Organe die Blutungsleiden richtig einschätzen und dann danach handeln.

1. Errichtung besonderer Heime

Eine der Hauptaufgaben der DHG ist es zur Zeit, die Voraussetzungen für die Errichtung eines Internates für Hämophile in Deutschland zu überprüfen. In Holland und Frankreich (z. B. Lyon) bestehen solche Einrichtungen schon einige Zeit mit Erfolg. Diese Internate sollten verschiedene Aufgaben erfüllen:

1) Forschungsstätte für hämorrhagische Diathesen:

Durch die Zentralisierung dieser Aufgaben würde eine Zersplitterung der Kräfte vermieden.

2) Zentrale Beratungs- und Betreuungsstelle für alle Hämophilen:

Alle Bluter in Deutschland - MARX (113) schätzt die Zahl auf ca. 3000 - 6000, die Zahl der Konduktorinnen etwa doppelt so hoch - könnten sich hier jederzeit Rat in allen Fragen einholen.

3) Heim für hämophile Kinder und Jugendliche:

In diesem Heim würden die Kinder in einem verständnisvollen Milieu aufwachsen, die Gefahr der Isolierung wäre damit ausgeschaltet.

4) Schulen:

Alle Schulformen - Volksschule, Mittelschule und Gymnasium - sollten den Kindern die Möglichkeit einer Ausbildung nach ihren Fähigkeiten geben. Da der Schulweg entfallen würde, müßten die Kinder nicht so oft fehlen, man könnte sie bei notwendiger Bettruhe (z. B. nach Gelenkblutungen) auch im Krankenfahrstuhl in die Klassenzimmer fahren.

5) Lehrwerkstätten:

Den Jugendlichen, die einen handwerklichen Beruf ergreifen wollen, könnte dadurch die Sorge um einen verständnisvollen Lehrherrn genommen werden. Bei der Ausbildung könnte Rücksicht auf ihre Gebrechen genommen werden, damit würde eine schnellere und zufriedenstellendere Einordnung ins Berufsleben erreicht.

6) Krankenstation:

Für alle Blutungen sollte eine nach den neuesten Erkenntnissen der Therapie eingerichtete Krankenabteilung zur Verfügung stehen, die auch

mit Geräten zur Vorbeugung und Behandlung arthrotischer Gelenkveränderungen ausgestattet sein müßte.

Durch das Zusammenwirken aller dieser Einrichtungen in einem Komplex würde die optimale Betreuung der hämophilen Kinder und Jugendlichen gewährleistet sein. Natürlich müßte der Besuch eines solchen Internates auf freiwilliger Basis beruhen, unserer Erfahrung nach würden aber viele Eltern den Bau einer solchen Einrichtung begrüßen.

2. Ausweis der Blutungsdiathese

Wichtig für die Patienten ist es, daß nach einem Trauma die Behandlung der Blutung möglichst rasch einsetzt. Dazu ist es wichtig, daß die Patienten einen Ausweis über ihre Erkrankung und ihre Blutgruppe stets bei sich tragen. Wir haben jedoch feststellen müssen, daß nicht einmal die Hälfte der Hämophilen ihre Blutgruppe kennen.

Ein Patient trägt ein Medaillon, auf dem seine Blutungsneigung und seine Blutgruppe eingraviert sind. ACHENBACH (2) empfiehlt seinen Patienten auch das Tragen einer Metallplakette, damit ihnen so schnell wie möglich die richtige Hilfe zuteil wird. Diese Plakette müßte Namen und Anschrift des Patienten, die Art der Hämophilie, die Blutgruppe sowie die Anschrift der betreuenden Stelle enthalten. Das Tragen dieses Medaillons stellt nur eine kleine Belastung dar, kann aber unter Umständen für den Patienten lebensrettend sein.

Deshalb sollte man sich diesen Vorschlag vor allem bei Kindern zu eigen machen, Erwachsenen könnten auch mit ihren Papieren einen Ausweis über ihre Blutungsneigung bei sich tragen, bei Kindern ist ein Kettchen der beste Schutz vor einem Verlust beim Spielen.

E. PROBLEME AUS DER ERBLICHKEIT DER ERKRANKUNG

Die Frage der Vererbung spielt vor allem bei den heiratsfähigen Blutern eine große Rolle. Meistens sind sie zunächst beruhigt, daß ihre Kinder wirklich (Söhne) oder scheinbar (Töchter) gesund sein werden. Alle Töchter sind aber Überträgerinnen, d.h. die Hälfte der männlichen Nachkommen in der Enkelgeneration sind krank.

Gerade bei den schweren Blutern kann diese Erkenntnis zu Gewissenskonflikten führen. Viele würden deshalb auf Kinder verzichten, kaum aber einer auf die Ehe mit einer gesunden verständnisvollen Partnerin, da ihm diese sein schweres Los ganz wesentlich erleichtern kann.

Bei den möglichen und sicheren Konduktorinnen ergeben sich nach der Geburt des ersten hämophilen Sohnes oft ernste Bedenken. Die Chance, noch einen hämophilen Sohn zu gebären, ist nicht gering. Aus diesem Grund sollte man den Eltern von weiteren Kindern abraten.

Die wichtigste Fragestellung aller erbbiologischen Probleme ist die Verhinderung des kranken Nachwuchses. Grundsätzlich stehen hierfür folgende Möglichkeiten (2) zur Verfügung:

1. Eheberatung:

Die Bluter und die Konduktorinnen vor einer möglichen Ehe über alle Folgen dieser Verbindung aufzuklären, sollte sich der Arzt in jedem Falle zur Aufgabe machen. Konduktorinnen - mit Ausnahme der Töchter von Blutern - können aber häufig erst nach der Geburt eines hämophilen Sohnes als solche erkannt werden. Die Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit allein hält aber nach den Erfahrungen kaum eine Frau von der Eheschließung ab.

2. Eheverbot:

Ein gesetzliches Eheverbot bei einer bestehenden erblichen Krankheit besteht nicht, das Erlassen eines solchen Gesetzes ist mit den Menschenrechten unvereinbar und deshalb nicht durchführbar.

3. Sterilisation:

Eine erzwungene Sterilisation ruft dieselben Bedenken wie das gesetzliche Eheverbot hervor. Auch für eine freiwillige Sterilisation müssen nach der heutigen Rechtslage schwerwiegende Bedenken moralischer und juristischer Art angemeldet werden. Zudem stellt der Eingriff immer noch ein gewisses Risiko dar.

4. Schwangerschaftsunterbrechung:

Die Verhinderung der Übertragung von Erbkrankheiten durch eine Interruptio ist nach den heutigen medizinischen und juristischen Anschauungen verboten.

5. Empfängnisverhütung:

GESENIUS (50) gibt eine Zusammenstellung der verschiedenen Kontrazeptiva. Die Empfängnisverhütung scheint vom eugenischen, sozialen und familiären Verantwortungsbewußtsein das wichtigste Mittel gegen eine Weitervererbung zu sein. Zwar werden auch dagegen moralische Einwände vorgebracht, doch dem steht die Verantwortung für die soziale Gemeinschaft, die Familie und die eventuell daraus hervorgehenden kranken Menschen gegenüber.

F. PROGNOSE

Durch die vielen Blutungen und die ständig notwendige Prophylaxe steigt die Behinderung der Patienten vom Kleinkind über das Schulalter und die Lehrzeit bis zum Erwachsenenalter. In den meisten Fällen wurde - wenn auch oft unter großen Opfern - ein Beruf erlernt und damit eine Existenzgrundlage geschaffen, die jedoch manchmal der geistigen Veranlagung nicht entsprach. Durch die vorgeschlagenen Maßnahmen könnte noch eine Verbesserung der Lebenslage der hämophilen Patienten erreicht werden.

VI. DISKUSSION

Nur die genaue Kenntnis der Physiologie der Blutgerinnung ermöglicht einen Einblick in die Vielfalt der Störungen in diesem System.

Für die Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen ist eine umfassende hämatostaseologische Untersuchung notwendig, die Klinik gibt nur einen geringen Anhaltspunkt. Neben der Differentialdiagnose zu anderen Blutungsleiden darf man nicht die Fehldiagnosen vergessen, die aus den einzelnen Symptomen der Hämophilie entstehen können.

Seit der Entdeckung PAWLOWSKY's (124), daß eine Mischung von Blut verschiedener Bluter unter Umständen denselben Gerinnungseffekt zeigt wie eine Mischung mit Blut Gesunder, weiß man, daß es mindestens zwei Formen der Hämophilie gibt.

Eine erschwerende Komplikation für den Patienten bedeutet die Ausbildung eines Hemmkörpers nach Blut- oder Plasmatransfusionen (32).

Das klassische Vererbungsschema nach NASSE hat auch heute noch seine Gültigkeit. Die blutenden Konduktorinnen erzwingen jedoch die Frage, ob es sich bei der Hämophilie um eine vollständig rezessive Erkrankung handelt (37, 42). In letzter Zeit wurden Arbeiten veröffentlicht, die in einzelnen Fällen auch einen autosomal dominanten Erbgang diskutieren (24, 68).

Neben der erblichen Form kommt die Erkrankung auch sporadisch durch Genmutation vor. Die Mutationsrate beträgt nach VOGEL (143) $2,7 \times 10^{-5}$.

Die Einteilung der Schweregrade der Hämophilie ist nur nach dem Mangel an AHG oder PTC möglich. In einer Familie ist die Schwere der Erkrankung gleich (26).

Theoretisch kann man die Diagnose der Hämophilie bereits am ersten Lebenstag stellen, bei 95 % der Erkrankten geschieht dies bis zum 14. Lebensjahr. Der Anlaß zur Diagnosestellung liegt meist im Alter begründet (96).

Als Ursache für eine Blutung kommt fast immer ein Trauma in Frage, als "spontan" kann man unter Vorbehalten Blutungen aus dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt betrachten.

Obwohl jeder Bluter ein individuelles Blutungsschema besitzt, kann man doch in den einzelnen Altersstufen eine statistische Häufung verschiedener Blutungslokalisationen finden, wie die Abbildungen 8 - 10 zeigen.

Die Gelenkblutungen kann man als pathognomonisch für die Hämophilie ansehen. Untersuchungen von ASTRUP ergaben einen besonders niedrigen Gehalt an Gewebsthrombokinasen in der Synovia und Kapsel der Gelenke, im Gegensatz dazu ist die Hirnsubstanz reich an Gewebsthrombokinasen, was die seltene Neigung zu Blutungen ins ZNS erklären ließe (1).

Bei den meisten Patienten kann eine von der Krankheit selbst völlig unabhängige Zunahme der Blutungsbereitschaft bei bestimmten Umweltseinflüssen festgestellt werden. Daneben kann man scheinbar völlig wahllos Perioden verstärkter Blutungsneigung neben Perioden fast völliger Normalität finden.

Die Therapie ist nur symptomatisch möglich, wobei man zwischen lokalen und allgemeinen Maßnahmen unterscheiden muß. Wichtig für die Therapie ist die Differenzierung der Hämophilie in AHG- und PTC-Mangel.

Operationen sollten bei Hämophilen nur bei vitaler Indikation vorgenommen werden. Die Patienten sind dabei von einem gut eingerichteten Labor aus ständig hämatostaseologisch zu überwachen (8).

Früher lehnte man eine Hämophilie bei der Frau ab (11). Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß auch bei Frauen eine echte Hämophilie möglich ist (25).

Konduktorinnen zeigen manchmal eine verstärkte Blutungsbereitschaft, was man im Labor mit deutlich erniedrigten AHG- oder PTC-Werten objektivieren kann. Dieses Phänomen konnte bis jetzt ätiologisch nicht bewiesen werden, wenn auch einige Theorien zur Erklärung existieren (37, 24).

Für die Beurteilung einer chronischen Erkrankung ist auch die soziologische Situation der Patienten von entscheidender Bedeutung.

Die Verbesserung der Therapie und die dadurch gestiegene Lebenserwartung der Hämophilen bringen neue Probleme mit sich.

Im Vorschulalter sind die Kinder noch in der Familie geborgen.

In der Schule müssen die Patienten wegen der Blutungen häufig fehlen. Wenn sie dennoch meist das Klassenziel erreichen, spricht das für eine relativ gute Begabung der meisten Hämophilen.

Das Pubertätsalter bringt neben den üblichen Problemen die für die Bluter besonders wichtige Frage nach der Berufswahl. Schwere körperliche Arbeit verbietet sich für die Kranken von selbst. Es ist für die psychische Entwicklung von größter Wichtigkeit, den Hämophilen die Möglichkeit der für sie besten Berufsausbildung zu geben.

Aus diesem Grunde wird die Errichtung von Heimen, denen verschiedene Schulen, eine Berufsausbildungsstätte und die Betreuungsstelle für alle Hämophilen angeschlossen sind, auch in Deutschland empfohlen.

Für die körperliche Entwicklung ist Schwimmen der beste Sport für die Hämophilen.

Finanzielle Belastungen entstehen den Patienten durch die Anschaffung teurer Medikamente, die oft nur aus psychischen Gründen gekauft werden. Materielle Einbußen bringen auch die oft verspätete Berufsausbildung oder die erzwungene Ausübung eines schlecht bezahlten Berufes. Große Schwierigkeiten bereitet außerdem die teilweise frühzeitige Invalidisierung der Patienten.

Zum Schutz im ständig steigenden Straßenverkehr sollten die Hämophilen ein Medaillon oder einen Ausweis mit ihrer Blutungsneigung und ihrer Blutgruppe ständig bei sich tragen.

Durch die Erblichkeit der Erkrankung erwachsen viele Probleme, die nur durch eine genaue Belehrung der Ehepartner und eine Aufklärung über die Möglichkeiten der Empfängnisverhütung gemindert werden können.

Zwar ist in den meisten Fällen der Lebensunterhalt der Patienten gesichert, doch könnte durch geeignete Maßnahmen die soziologische Lage der Hämophilen noch verbessert werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Kenntnis der Physiologie der Blutgerinnung zeigt die Vielfalt der Störungen, die eine genaue Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen erzwingt.

Abhängig vom Schweregrad der Hämophilie - in einer Familie ist dieser meist gleich groß - ist ihre Erstmanifestierung: sehr viele Patienten werden schon bis zum Schuleintritt als Bluter erkannt, eine Diagnosestellung erst nach dem 14. Lebensjahr ist sehr selten.

Die Blutungsneigung ist zwar bei den einzelnen Kranken individuell, dennoch lassen sich interessante Übereinstimmungen in den einzelnen Altersstufen entsprechend der Beziehung zur Umwelt feststellen, wobei sich die Gelenkblutung mit zunehmendem Alter immer mehr in den Vordergrund stellt.

Umwelteinflüsse wie Klima, Infekte u. a. spielen bei der Häufigkeit und Schwere der Blutungen eine Rolle.

Eine Therapie der Erkrankung ist nur symptomatisch möglich. Operationen können unter ausreichendem Gerinnungsschutz auch bei Hämophilen erfolgreich sein.

Auch bei Konduktorinnen kommt es z. T. zu erheblicher Blutungsneigung, vor allem zu Genitalblutungen, was einer streng rezessiven Vererbung der Erkrankung widerspricht.

Beim Vergleich einzelner Fälle kann man trotz großer Unterschiede doch eine Einheit des hämophilen Krankheitsbildes feststellen.

Die körperliche und damit auch die berufliche Behinderung der Patienten nimmt bis zum Erwachsenenalter zu, vor allem bedingt durch das Stärkerwerden der Gelenkveränderungen nach Gelenkblutungen. Deshalb ist es wichtig, die Hämophilen in die für sie geeigneten Berufe einzuführen u. U. in Internaten, die zugleich Forschungsstätte für die Hämophilieprobleme sein sollten.

Wegen der Erbllichkeit der Erkrankung ist eine genaue Aufklärung und Eheberatung Pflicht jedes Arztes, der einen Hämophilen betreut.

Herrn Professor Dr. H. SCHWIEGK danke ich
besonders für die Übernahme des Co-Referats,
Herrn Professor Dr. R. MARX für die Überlassung
des interessanten Themas und die stets freund-
liche und entgegenkommende Förderung der Arbeit.

VIII. LITERATUR

1. ACHENBACH, W. Plasmatisch bedingte Störungen der Blutgerinnung
Die Medizinische 1959, 1345
2. ACHENBACH, W. Klinische und soziologische Probleme der
FABER, H. Hämophilen
Diss. Köln 1962
3. ACHENBACH, W. Die Plasmafraktion I nach Cohn
EGLI, H., KESSELER, Dtsch. med. Wschr. 84, 675 1959
K., OVERKAMP, H.
4. AGGELER, P. M. Plasma Thromboplastin Component (PTC)
WHITE, S. G. deficiency. A new disease resembling hemo-
GLENEDENING, M. B. philia
PAGE, E. P., BATES, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 79, 692 1952
G., LEAKE, F. B.
5. AGGELER, P. M. The treatment of hemophilia
ALEXANDER, B. Blood 14, 81 1956
ROSENTHAL, M. C.
TOCANTIS, L. M.
6. AGGELER, P. M. Deuterohemophilia. Plasma thromboplastin
WHITE, S. G. factor B deficiency.
SPAET, T. H. Blood 9, 246 1954
7. AGGELER, P. M. Purification of plasma thromboplastin factor B
SPAET, T. H. and its identification as Beta 2 Globulin
EMERY, B. E. Science 119, 806 1954
8. BACHMANN, F. Richtlinien für die Operation bei schwerer
BECK, E. Hämophilie
AKOVBIA NTZ, A. Dtsch. med. Wschr. 83, 31, 1527 1962
DUCKERT, F.
9. BAUER, K. H. Zur Vererbungs- und Konstitutionspathologie
der Hämophilie
Z. Chir. 176, 109 1922

10. BAUER, K. H. Über die Erbbiologie der Hämophilie und deren
Bedeutung für unsere Vorstellungen von der
Natur der Gene
Z. indukt. Abstammungs- und Vererbungs-
lehre 30, 314 1923

11. BAUER, K. H. Gibt es eine Hämophilie beim Weibe ?
WEHEFRITZ, E. Arch. Gynäk. 121, 462 1924

12. BEAUMONT, I. C. Syndromé hémorragique congenital
CAYLA, A. Sang 24, 488 1953
DUPIN, H.
BERNARD, J.

13. BELL, W. N. Abrain extract as a substitute for platelet sus-
ALTON, H. G. pensions in the thromboplastin generationtest
Nature 174, 80 1954

14. BELLER, F. K. Mangel an antihämophilem Globulin bei einer
KOCH, E. Frau mit hämorrhagischer Diathese
Fol. hämat. N.F. 1, 132 1956

15. BIDWELL, E. The purification of bovine antihemophilic
globulin
Brit. J. Haem. 1, 35 1955

16. BIGGS, R. Spontaneus hemophilia. Report of six cases
in brothers
Am. J. Med. Sci. 188, 811 1954

17. BIGGS, R. Recent advances in the diagnosis and treatment
of hemophilia
Proc. Roy. Soc. Med. 50, 645 1957

18. BIGGS, R. The thromboplastin generation test
DOUGLAS, A. S. J. Clin. Pathol. 6, 23 1953

19. BIGGS, R. Christmas disease, a condition previously mis-
DOUGLAS, A. S. taken for hemophilia
MACFARLANE, R. G. Brit. Med. J. 1, 1378 1952
DACIE, J. V.
PITNEY, W. R.
MERSKEY, C.
O'BRIEN, J. R.

20. BIGGS, R. Christmas disease
DOUGLAS, A.S. Brit. Med. J. 2, 221 1953
MACFARLANE, R.G.
21. BIGGS, R. The fate of prothrombin and factors VIII, IX
DENSON, K.W. and X transfused to patients deficient in these
factors
Brit.J. Haemat. IX, 532 1963
22. BIRK, G. Über eine neue Möglichkeit zur Behandlung der
Hämophilie B
Therap. Gegenwart 98, 536 1959
23. BITTER, K. Die Vererbung der Hämophilie
GOEDECKE, L. Internist 4, 397 1963
LANDBECK, G.
LENZ, W.
24. BOSCHKOFF, B.D. Über eine Familie mit Hämophilie A in drei
Generationen
Fol. Hä. (Lpz) 82, 419 1964
25. BRINKHOUS, K.M. Hemophilia in the female Dog
GRAHAM, J.B. J. Lab. Clin. Med. 34, 1587 1949
26. BRINKHOUS, K.M. Newer approaches to the study of hemophilia and
LANGDELL, R.D. hemophiloid states
PENICK, G.D. J. Amer. med. Ass. 154, 481 1954
GRAHAM, J.B.
WAGNER, R.H.
27. CAZAL, P. Probleme bei Operationen an Hämophilen
IZARN, P. Anästh. 8, 131 1959
PALEIRAC, G.
28. DE LA CHAPPELLA, A. Hemophilia in a girl. Aprobable exception from
IKKALA, E. sex-linked recessive inheritance.
NEVANLINNA, H.P. Lancet 7202, 57 1961 II
29. COOPERBERG, A.A. The Concentration of antihemophilic globulin
TEITELBAUM, J.O. (AHG) related to age
Brit. J. Haemat. 6, 281 1960
30. CRAMER, P. Die Hämophilie B. Zwei familiäre Fälle der
MATTER, M. Bluterkrankheit bedingt durch den Mangel eines
LOEBLINGER, A. neuen Gerinnungsfaktors (Christmas-Faktor)
Helvet. Ped. Act. 8, 185 1953

31. DERLATH, S. Die direkte phasenoptische Thrombocyten- und Reticulocytenzählung
Ärztl. Forschung 10, 552 1956
32. DEUTSCH, E. Die Hemmkörperhämophilie
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 58, 550 1952
33. DEUTSCH, E. Verschiedene Formen der Hämophilie
Thromb. Diath. Häm. 1, 93 1957
34. DEUTSCH, E. Die hämophilieähnlichen hämorrhagischen Diathesen
Erg. Inn. Med. Kinderhk. N.F.V. 5, 553 1954
35. DEUTSCH, E. Langzeitprognose hämorrhagischer Diathesen
N. Österr. Z. Kinderhk. 6, 23 1961
36. DEUTSCH, E. Blutgerinnungsfaktoren
Franz Deutike, Wien 1955
37. DEUTSCH, E. Beitrag zur Objektivierung der Diagnose der
KOCK, M. hämophilen Konduktorin
Wien. Kli. Wschr. 46, 793 1962
38. DEUTSCH, E. Harnleitersteinoperation bei einem Bluter
LOEBENSTEIN, H. Z. Urol. 51, 647 1958
MAMMEN, E.
39. DUCKERT, F. A modification of the thromboplastin generation
FLÜCKINGER, P. test
ISENSCHMID, H. Acta haem. 12, 197 1954
MATTER, M.
VOGEL MENG, J.
KOLLER, F.
40. EGLI, H. Zur Physiologie der Blutgerinnung
Dtsch. Med. Wschr. 84, 2290 1960
41. EGLI, H. Über die Anwendung der Plasmafraktion I bei
KESSELER, K. unstillbaren Blutungen
Dtsch. Med. Wschr. 81, 875 1956
42. FISCHER, J. Vergleichende Bestimmungen des antihämophilen
LANDBECK, G. Globulins bei beiden Geschlechtern
LENZ, W. Klin. Wschr. 36, 20 1958

43. FONIO, A. Die erblichen und sporadischen Bluterstämme
in der Schweiz
Bull. d. Schweiz. Akad. Med. Wiss.
Benno Schwabe, Basel 1954
44. FONIO, A. Die sporadische Hämophilie in der Schweiz
Schweiz. Med. Wschr. 79, 827 1949
45. FONIO, A. Über die kombinierte Blutstillung bei Zahn-
extraktionen an Hämophilen
Schweiz. Med. Wschr. 94, 1616 1964
46. FRAENKEL, G.J.,
HONEY, G.E. Gunstrot wounds in A hemophilic patient
Lancet 1955 II, 1117
47. FREY, R. Chirurgische Erfahrungen bei Hämophilen
Münch. Med. Wschr. 104, 522 1962
48. FROLOWA, W. T. O vegetativno-endokrinich nanyshenijach
privaslitschnich vidach hemifilii
Klin. Med. Moskau 46, 111 1965
49. GEIGER, M.
DUCKERT, F.
KOLLER, F. Quantitative Bestimmungen von Faktor VIII
(Antihämophiles Globulin) und Faktor IX
(Christmas Faktor) bei Blutersippen
V. Kongr. Europ. Gesellsch. Hämatologie
Springer, Berlin 1956
50. GESENIUS, H. Empfängnisverhütung
Urban & Schwarzenberg München-Berlin 1959
51. GOEDEKE, L. Quantitative Bestimmungen des Antihämophilen
Globulins A bei weiblichen Angehörigen von
Hämophilie-A-Familien
Diss. Hamburg 1962
52. MCGOVERN, J.J.
STEINBERG, A.G. Antihemophilic factor deficiency in the female
J. Lab. a. Clin. Med. 51, 386 1958
53. GROSS, R. Beurteilung und Behandlung von Blutungen
Internist 1, 1 1961
54. GROSS, R. Hämorrhagische Diathesen
Klin. Gegenwart 9, 161 1959

55. GROSS, R.
MAMMEN, E. Zur Problematik und Differentialdiagnose der weiblichen Hämophilie
Med. Welt 18, 680 1957
56. GROSS, R.
MAMMEN, E. Blutplättchen und gerinnungsaktive Plasmaproteine. Ein kurzer Abriß ihrer Funktion und Pathologie
Blut 8, 109 1962
57. GROSS, R.
ILLIG, L.
MADER, E. Kombinierte Untersuchungen hämorrhagischer Diathesen
Thromb. Diath. haem. 1, 55 1957
58. GRANDIDIER, L. Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit
O. Wiegandt, Leipzig 1855
59. GRANDIDIER, L. Die Hämophilie
O. Wiegandt, Leipzig 1877
60. GUASCH, J.
RAICHS, A.
TRIGINER, J. Coexistencia, en un hemophilico B politransfundido de anticuerpos incompletos Rh(anti-D y anti-C) y un potente anticoagulante circulante
Sangre 3, 333 1958
61. HAMPERL, H. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer, Berlin 1960
62. HANDLEY, D. A.
OAINTER, N. S.
HALL, M. R. P. Surgical treatment of duodenal ulceration in two hemophiliacs
Lancet 1961, I, 482
63. HARTERT, H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie.
Physiologische und methodische Grundlagen der Thrombelastographie
Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 384 1952
64. HEGGLIN, R. Differentialdiagnose Innerer Krankheiten
Thieme, Stuttgart 1960
65. HELMEYER, L.
HITTMAR, A. Handbuch der gesamten Hämatologie
Urban & Schwarzenberg, Berlin
66. HELMEYER, L. Lehrbuch der Inneren Medizin

67. HENNIG, N. Die Therapie der hämorrhagischen Diathesen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 58, 531 1952
68. HENSON, A. Hemophilia A with apparently autosomal domi-
MATTERN, M. J. nant inheritance.
Evidence for a second autosomal locus involved
in factor VIII production
69. HERZOG, K. H. Chirurgische Erfahrungen bei Hämophilen
Münch. Med. Wschr. 102, 2396 1960
70. HILL, J. M. Combined hemophilia and PTC-deficiency
SPEER, R. L. Blood 10, 357 1955
71. HITZIG, W. H. Transitorische Hemmkörperhämophilie bei
LABHART, A. Rheumatismus
UEHLINGER, E. Helv. Med. Acta 18, 410 1951
72. HOLZKNECHT, F. Hemmkörperhämophilie bei Diabetes mellitus
Wien. Klin. Wschr. 76, 841 1964
73. HOPF, F. Über die Hämophilie oder die Anlage zu töd-
lichen Blutungen
Diss. Würzburg 1828
74. HÖRDER, M. H. Die Diagnostik schwerer, mittelschwerer und
HIEMEYER, V. leichter Formen der Hämophilie A.
Dtsch. Med. Wschr. 85, 541 1960
75. HRODEK, O. Zur Klinik und Diagnostik der Hämophilie
HERMAN SKY, F. Fol. Haemat. (Lpz) 75, 1888 1957
76. ISRAEL, M. C. G. Hemophilia in the female
LEMPERT, H. Lancet 260, 1375 1951
GILBERTSON, E.
77. JÜRGENS, J. Die praktische klinische Bedeutung der Blut-
gerinnung
Ges. Inn. Med. u. Grenzgebiete 8, 918 1953
78. JÜRGENS, R. Die erblichen Thrombopathien
Ergebn. Inn. Med. Kinderhk. 53, 795 1937
79. JÜRGENS, R. Hämorrhagische Diathesen
Schweiz. Med. Wschr. 79, 819 1949

80. KOCH, F. In welchem Lebensalter ist die Diagnose der Hämophilie oder ihre Erstmanifestation möglich ? Med. Klin. 25, 1024 1963
81. KOMMERELL, B. Störungen der Blutgerinnung und ihre Differenzierungen
Ärztl. Wschr. 15, 41 1960
82. KOLLER, F. Die hämorrhagischen Diathesen
Praxis 42, 49 1953
83. KOLLER, F. Die Physiologie der Blutgerinnung, ihre Bedeutung für die Klinik
Arch. exp. Pathol. und Pharmakol. 222, 89 1954
84. KOLLER, F. Die Blutgerinnung und ihre Bedeutung
Dtsch. Med. Wschr. 81, 516 1956
85. KOLLER, F. Der heutige Stand der Gerinnungsforschung
Thromb. Diath. Haem. 2, 407 1958
86. KOLLER, F. Die Klinik der hämorrhagischen Diathesen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 58, 508 1952
87. KOLLER, F. Über eine besondere Form hämorrhagischer Diathese
KRÜSI, G.
LUCHSINGER, P. Schweiz. Med. Wschr. 80, 1101 1950
88. KOLLER, F. Über die Auslösung des Gerinnungsvorgangs
BAER, P.
GEIGER, M. Acta haemat. 18, 33 1957
89. KREBS, H.J. Blutstillung mit Cohn'scher Fraktion I
Münch. Med. Wschr. 107, 133 1965
90. KUCKOWA, A. Kurze Übersicht über die Forschung, welche zur Klärung der Hämophilie führte
Z. Ges. Inn. Med. 18, 730 1963
91. KUCKOWA, A. Therapie der Hämophilie einst und jetzt
Zschr. Inn. Med. 19, 677 1964
92. KUCKOWA, A. Abriß der Geschichte der Hämophilie
Dtsch. Gesundheitsw. 18, 2112 1963

93. KUCKOWA, A. Schicksal eines Hämophilie-Kranken
Z. Ges. Inn. Med. 19, 325 1964
94. KUCKOWA, A. Übersicht über die Symptomatologie und
SCHILLING, W. Diagnose der echten Hämophilie
Z. Ges. Inn. Med. 18, 1109 1963
95. KÜNZER, W. Zur Physiologie der Blutgerinnung beim Neuge-
borenen
Dtsch. Med. Wschr. 89, 1005 1964
96. KÜNZER, W. Zur Erstmanifestation der Hämophilie im
KÄMMERER, B. Kindesalter
Münchn. Med. Wschr. 49, 2381 1962
97. KÜNZER, W. Zur Cortisonbehandlung der Hämophilie A
MITTERMAIER, G. Klin. Wschr. 42, 1191 1964
98. LANDBECK, G. Über die Behandlung der Hämophilie
Med. Welt 6, 295 1960
99. LANDBECK, G. Beitrag zur Differenzierung und Therapie der
hämophilen Gerinnungsstörung
Kinderhk. 78, 480 1956
100. LEE, R. H. Clinical study of the coagulation time of blood
WHITE, P. D. Am.J. Med.Sc. 145, 459 1913
101. LEHMANN, W. Erbliche plasmatische und thrombozytogene
Gerinnungsfaktoren
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 64, 213 1958
102. LENGGENHAGER, K. Zur Klärung der Begriffsverwirrung in der
BÜCHLER, L. Hämophiliefolge
Klin. Wschr. 1957, 526
103. MACFARLANE, R. G. Thromboplastin generation with particulare
BIGGS, R. reference to hemophilia
Sang 26, 181 1955
104. MACFARLANE, R. G. Bovine antihemophilic globulin in the treatment
BIGGS, R. of hemophilia
BIDWELL, E. Lancet 1954 I, 1316
105. MARX, R. Über Hämophilien und Pseudohämophilien
Münchn. Med. Wschr. 101, 881 1959

106. MARX, R. Diskussionsbeitrag; Hämorrhagische Diathesen,
Internationales Symposium
Springer, Wien 1955
107. MARX, R. Zum Problem der Existenz mehrerer im Serum
nach der Blutgerinnung resistierender Faktoren der
Blutthrombokinasbildung
Klin. Wschr. 33, 139 1955
108. MARX, R. Antwort auf eine Leserfrage
Münch. Med. Wschr. 101, 94 1959
109. MARX, R. Über ein Zweistufenverfahren zur Bestimmung
BAYERLE, H. von Prothrombin im Blut und Plasma
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chemie
283, 248 1949
110. MARX, R. v. Willebrand-Jürgens-Syndrome
BRÜGEL, B. Diss. München 1966
111. MARX, R. Genitalblutungen bei konstitutionell-erblichen und
MEIGEL, W. erworbenen hämorrhagischen Diathesen
Diss. München 1963
112. MARX, R. Beitrag zur Methodik der Blutungszeitbestimmung
RESSEL, M. und Studien über die Angiopathia diabetika unter
besonderer Berücksichtigung der Blutungszeit
Diss. München 1957
113. MARX, R. Persönliche Mitteilungen
114. MAURER, H. Therapeutische Probleme bei Koagulopathien
Arch. Ohr. - Nas. - Kehlkopfhhk. 183, 457 1964
115. MELLMANN, W.J. Achromosomale female with hemophilia A
WOLMANN, I.J. Blood 17, 719 1961
WURZEL, H.A.
MOORHEAD, P.S.
QUALLS, D.H.
116. MERSKEY, C. Female carrier of hemophilia.
MCFARLANE, R.G. A clinical and laboratory study.
Lancet 1951 I, 487
117. MORAWITZ, P. Die Chemie der Blutgerinnung
Ergeb. Physiol. 4, 307 1905

118. NILSSON, J. M. Treatment of hemophilia A with human anti-hemophilic factor preparation (fraction I-O)
BLOMBÄCK, M. Acta Med. Skand. Supp. 378 1962
BLOMBÄCK, D.
119. NILSSON, J. M. Hemophilia A in a "girl" with male sex-chromatin pattern
BERGMANN, S. Lancet 7097, 264 1959
REITALU, J.
WALDENSTRÖM, J.
120. NOUR-ELDIN, F. Factor VIII-deficiency with Christmas' disease in one family
WILKINSON, J. F. Lancet 1953 I, 1173
121. NOUR-ELDIN, F. Stability of freeze dried antihemophilic globulin
Lancet 191, 503 1961
122. POLA, V. Klassische Hämophilie bei Frauen
SVOJITKA, J. Fol. Haemat. (Lpz) 75, 43 1957
123. POLA, V. Klassische Hämophilie, ihre Manifestierung beim weiblichen Geschlecht
Blut 11, 294 1965
124. PAWLOWSKY, A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia
Blood 2, 185 1947
125. REMDE, W. Gerinnungsbefunde bei Konduktorinnen der Hämophilie
Med. Monschr. 16, 314 1962
126. RIEBEN, W. K. Beiträge zur Erkenntnis der Blutgerinnung
Benno Schwabe, Basel 1947
127. ROSENTHAL, R. L. Hemophilia and hemophilia-like disease caused by deficiency in plasma thromboplastin factor
Am. J. Med. 17, 57 1954
128. ROSENTHAL, R. L. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasmathromboplastin factor
DRESKIN, O. H. Proc. soc. exp. Bio. a. Med. 82, 171 1953
ROSENTHAL, N.
129. SCHMUTZLER, R. Hämophilie und verwandte hämorrhagische Diathesen
Schweiz. Med. Wschr. 95, 854 1965

130. SCHÖNLEIN, J. L. Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie
Würzburg 1832
131. SCHULMANN, J. Hemorrhagic disease in an infant due to deficiency of a previously undescribed clotting factor
SMITH, L. H. Blood 7, 798 1952
132. SHARP, A. A. The Toxicity and fate of injected animal anti-hemophilic globulin
BIDWELL, E. Lancet 273, 359 1957
133. SJÖLIN, K. E. Clinical hemophilia (AHF deficiency) and Christmas factor (PTC) deficiency as simultaneous defects
Acta Med. Scand. 159, 7 1957
134. SOULIER, J. P. La consommation de la prothrombine pendant la coagulation du sang veineux et du sang capillaire, nouvelle méthode d'investigation des syndromes hémorragiques
Rev. d'Hémat. 3, 302 1948
135. SPERLING, E. Pathologische Oberschenkelfraktur bei Hämophilie
136. STEFANINI, M. Hemophilia - specific entity or syndrome ?
Blood 9, 273 1954
137. STEFANOVIC, S. Hemophilia A chez une fille
Sang 30, 585 1959
138. TOCANTINS, M. L. Demonstration of antithromboplastic activity in normal and hemophilic plasma
Am. J. Physiol. 139, 265 1943
139. TOCANTINS, M. L. Hemophilic syndroms and hemophilia
Blood 9, 281 1954
140. VERSTRAETE, M. Combined antihemophilic globulin
VENDENBROUCKE, J. and Christmas factor deficiency in hemophilia
Brit. Med. J. 4955, 1533 1955
141. VOGEL, F. Genetische Hämophilie-Probleme
Arch. Klin. Chir. 294, 533 1960

142. VOGEL, F. Neue Ergebnisse der Hämophilieforschung
Blut, 1, 214 1955
143. VOGEL, F. Vergleichende Betrachtungen über die Mutations-
rate der geschlechtsgebundenen-rezessiven Hämophilieformen in der Schweiz und in Dänemark
Blut, 1, 91 1955
144. WHITE, S. G. PTC-factor: a new plasma thromboplastin compo-
AGGELER, P. M. nent distinct from the antihemophilic factor
GLEN DENING, M. B. J. Clin. Invest. 31, 673 1952
PAGE, E. P.
LEAKE, T. B.
BA TES, G.
145. WHITE, S. G. Plasma thromboplastin component (PTC), a
AGGELER, P. M. hitherto unrecognized blood coagulation factor.
GLEN DENING, M. B. Case-report of PTC-reficiency
Blood 8, 101 1953
146. WILKINSON, J. F. Unusual transmission of the hemophilic gene
ISRAELS, M. C. G. Brit. Med. J. II, 1528 1957
TURNER, R. L.
147. WINDÖRFER, A. Immuno-Hemmkörper-Hämophilie A
SCHULTZE, H. E. Blut 2, 217 1956
SCHWICK, G.
148. WÖHLISCH, E. Die Physiologie der Blutgerinnung
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 58, 481 1952
149. WRIGHT, J. S. Nomenklatur der Blutgerinnungsfaktoren
Blut 7, 509 1961
150. Tagesgeschichtliche Notizen
Münchn. Med. Wschr.

LEBENS LAUF

Ich, Traude Löscher, wurde am 12.8.1942 als erstes Kind des Dr. med. Johannes Löscher und seiner Ehefrau Edeltraut, geborene Meisenberg, in Mittweida/Sachsen geboren.

Von 1948-56 besuchte ich die Grundschule in Burgstädt/Sa., anschließend dort die Oberschule. Nach der Flucht in die Bundesrepublik im November 1958 war ich zunächst zwei Monate Schülerin am Gymnasium zu Tegernsee, von 1959-61 besuchte ich das Deutsche Gymnasium Aschaffenburg, wo ich im Juli 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1961 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Dort legte ich 1963 die naturwissenschaftliche und 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Auch alle klinischen Semester studierte ich in München.

Am 18.12.1967 bestand ich dort das Medizinische Staatsexamen.

